20

Über einen Fall von atypischen Epithelwucherungen in einem Fibroadenoma mammae mit beginnendem multicentrischen Carcinom.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

hohen medizinischen Fakultät

der

Universität Zürich

vorgelegt von

Rudolf Müller, prakt. Arzt

aus St. Fiden (St. Gallen).

Genehmigt auf Antrag des Herrn
Prof. Dr. Paul Ernst.

— 1907. —

Druck von Gebr. Leemann, Zürich-Selnau.

Verlag der „Academia"



Über einen Fall von atypischen Epithelwucherungen in einem Fibroadenoma mammae mit beginnendem multicentrischen Carcinom.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

hohen medizinischen Fakultät

der

Universität Zürich

vorgelegt von

Rudolf Müller, prakt. Arzt
aus St. Fiden (St. Gallen).

Genehmigt auf Antrag des Herrn
Prof. Dr. Paul Ernst.

— 1907. —
Druck von Gebr. Leemann, Zürich-Selnau.
Verlag der „Academia"



Meinen lieben Eltern

in kindlicher Liebe und Dankbarkeit

gewidmet.



Die Untersuchung der Brustdrüsengeschwülste spielte von jeher eine bedeutende Rolle auf dem Gebiete der pathologischen Anatomie, da es sich um ein Organ handelt, das gleich den übrigen Geschlechtsorganen schon normaler Weise durch sein Wachstum, die physiologische Funktion und Rückbildung eine Ausnahmestellung einnimmt. Dass ein solches Organ auch bei pathologischen Veränderungen Besonderheiten aufweist, ist von vornherein verständlich und durch die Reichhaltigkeit der pathologisch-anatomischen Befunde bestätigt. Was aber das Interesse an diesem Studium stets gesteigert hat, das ist die hohe klinische Bedeutung der abnormalen Erscheinungen an den Brustdrüsen, speziell der Tumoren, gehören doch letztere zu den häufigsten am ganzen Körper.

Die ausgedehnte und vielseitige Literatur möchte den oberflächlichen Beobachter fast zurückschrecken, sich auf dieses Gebiet zu verlegen, aber das eingehende Studium zeigt einem immer deutlicher, wie weit wir noch von der Lösung vieler wichtigen Fragen entfernt sind. Der Fall, den mir Herr Prof. Dr. Paul Ernst zur Bearbeitung überwiesen hat, mag als Beispiel dafür dienen, was eine sog. einfache Geschwulst alles in sich birgt.

Bevor ich im allgemeinen Teil die uns interessierenden Kapitel aus der Pathologie der Brustdrüsen behandle, möchte ich in Kürze auf die normale Anatomie und Physiologie des genannten Organes eintreten, da Verschiedenes gerade für die Beurteilung

unseres Falles von Wichtigkeit ist. Ich halte mich bei meinen Angaben besonders an Hertwig (Die Elemente der Entwicklungslehre des Menschen und der Wirbeltiere), Gegenbaur (Lehrbuch der Anatomie des Menschen) und Stöhr (Lehrbuch der Histologie).

Die Brustdrüsen, die morphologisch eine Abteilung der alveolären Hautdrüsen darstellen, kennzeichnen sich in ihrer ersten Anlage beim Foetus zu Ende des zweiten Monats in einer Verdickung der Epidermis, der eine Wucherung der Keimschichte folgt, welche eine ansehnliche Einsenkung in die Lederhaut bildet. Durch den Wucherungsprozess werden die einzelnen Abteilungen der Drüse gleich gesondert angelegt. Die erst einfachen Drüsenschläuche treiben im subcutanen Bindegewebe solide Sprossen, welche auch beim Neugebornen noch spärlich sind. Die Sprossen ramificieren sich wiederholt; die Ausführungsgänge sind zwar mit terminalen Anschwellungen versehen, aber noch nicht mit Alveolen besetzt. Die Entwicklung der Drüsen im Unterhautbindegewebe ist mit Wucherungen dieses Gewebes verknüpft, welches die Drüsen umgibt. Bald nach der Geburt kommt es zu Veränderungen in dem noch spärlich ausgebildeten Drüsengewebe. Es tritt eine vorübergehende, mit grösserem Blutandrang verbundene Anschwellung der Brustdrüsen ein, aus welchen sich jetzt durch Druck eine geringe Quantität milchartiger Flüssigkeit, die sog. Hexenmilch, auspressen lässt. Nach Kölliker hängt ihre Bildung damit zusammen, dass die ursprünglich solid angelegten Drüsengänge um diese Zeit eine Höhlung gewinnen, indem die central gelegenen Zellen verfetten, sich auflösen und in einer Flüssigkeit suspendiert nach aussen entleert werden. Nach Untersuchungen von Barfurth

dagegen wäre die sog. Hexenmilch Neugeborener das Produkt einer echten, vorübergehenden Sekretion und nach ihren morphologischen und chemischen Bestandteilen der eigentlichen Frauenmilch gleichartig. Die bei beiden Geschlechtern gleich ausgebildeten Drüsen bleiben auch während des Kindesalters in dieser Uebereinstimmung. Erst mit dem Beginn der Geschlechtsreife ergeben sich bedeutende Differenzen. Während dieser Drüsenkomplex beim Manne auf der unvollkommen ausgebildeten Stufe stehen bleibt, ja sogar teilweise sich rückbildet, als ein rudimentäres Organ, das hier keine Funktion besitzt, wird er beim Weibe zu einem wichtigen Sekretionsorgan, dessen Produkt dem neugeborenen Kinde die erste Nahrung gibt. Jetzt entstehen wirkliche terminale Endbläschen, wenn auch anfangs von mehr kolbiger Form. Dabei hat das Bindegewebe, welches diese Drüsengänge unmittelbar umgibt, eine eigentümlich derbe, hyaline Beschaffenheit. Es ist besonders kernreich und von den Bindegewebsbündeln, welche zwischen den Läppchen liegen, verschieden. Die Endbläschen entwickeln sich dann zu runden, traubenartig angeordneten Acini. Diese enthalten kleine rundliche Zellen als Epithel; die Ausführungsgänge haben Cylinderepithelien. Dadurch, dass die Epithelien der Acini sprossend wachsen, entwickelt sich die Drüsenmasse, indem zugleich Capillaren und derbes Bindegewebe sich um die neu entstandenen Acini bilden. Die Acini und Ausführungsgänge enthalten kein Sekret. Während der ersten Schwangerschaft nimmt die Zahl der Acini, besonders auch durch Entwicklung parietaler Acini, noch massenhaft zu, die Läppchen werden dadurch grösser, das umliegende Zellgewebe wird gefässreicher, succulenter. Die Ausführungsgänge bestehen aus Cylinder- oder

nicht selten geschichtetem Plattenepithel, dem nach aussen eine Membrana propria und meist circulär verlaufende Bindegewebsbündel folgen. Die Endstücke sind von einer einfachen Lage von Epithelzellen ausgekleidet, deren Höhe sehr wechselt; sie sind niedrig bei gefüllten, kubisch bis cylindrisch bei leeren Endstücken. Die Zellen selbst enthalten in letzterem Falle Fettropfen; die Drüsenzellen sitzen einer aus Zellen bestehenden Membrana propria auf, jenseits welcher mit einer wechselnden Zahl von Leucocyten und Plasmazellen vermischtes lockeres Bindegewebe sich befindet. Gegen das Ende der Schwangerschaft scheint an dem Epithel der Drüsen eine Vermehrung der Zellen vor sich zu gehen; denn es finden sich jetzt in demselben noch andere Zellgebilde. Ausser indifferenteren bestehen solche mit Fettröpfchen, die an Menge zunehmen. Sie füllen allmählich die ganze Zelle, deren Kern dadurch undeutlich wird und später verschwindet. Auch die Hülle der Zelle geht verloren, so dass nur noch kugelige Aggregate von Fettröpfchen bestehen. Diese im Innern der Alveoli sich findenden Zellen sind später in einem dem Serum ähnlichen Fluidum suspendiert, welches gleichfalls von den Drüsen secerniert wird. Das erste Produkt der Milchdrüse ist also eine Flüssigkeit mit kugeligen Formelementen, die aus einer fettigen Metamorphose von Zellen hervorging. Dieses während der ersten Tage nach der Geburt entleerte Sekret ist das Colostrum, das in der Folge durch die eigentliche Milchbildung abgelöst wird. Nach dem Aufhören der Laktation fallen die Acini der Drüse zusammen, verschwinden jedoch nicht, sondern persistieren ohne zu secernieren, um sich im Laufe der nächsten Schwangerschaft zunächst wieder mit Zellen, später dann mit Milch zu

füllen. Das Bindegewebe in der Drüse bleibt aber meist schlaffaserig; es bildet sich dann zu Fettgewebe um, bekommt aber nicht wieder die pralle hyaline Beschaffenheit, wie im jungfräulichen Zustande der Drüse. Der Eintritt der Involutionsperiode des Weibes äussert sich an den Milchdrüsen durch fortgesetzte Reduktion, die in Schwund der Drüsenepithelien und Zusammenfallen der Acini besteht; die Ausführungsgänge der Drüsen bleiben übrig, wenn auch ihr Epithel verkümmert. Im höhern Alter sind nicht nur die Alveolen, sondern teilweise auch die Milchgänge geschwunden; auch das intersticielle Gewebe nimmt an dieser Rückbildung teil.

Nach diesen einleitenden Betrachtungen über das normale Verhalten der Brustdrüse gehe ich im Folgenden zur Besprechung des **Fibroadenoma mammae** über. Ein kurzer historischer Rückblick soll uns zeigen, wie schon früher die Beurteilung anscheinend typischer Geschwülste Schwierigkeiten bereitete und wie sich die Ansichten geändert haben.

Schimmelbusch sagt in seiner Arbeit über das Fibroadenom der Mamma: „Wer nur einen Augenblick darüber im Zweifel sein sollte, welchen ausserordentlichen Einfluss die anatomische Forschung in den letzten Dezennien auf unsere klinische Beobachtung und unser therapeutisches Handeln bei Geschwulstbildungen ausgeübt hat, braucht nur die Stellungnahme der Chirurgen zu den Tumoren der Mamma vor 50 Jahren zu vergleichen mit der von heute. Hat man doch noch bis vor wenig mehr als vier Jahrzehnten alle Geschwulstbildungen der Brustdrüse mit dem gleichen Ausdruck „Cancer“ bezeichnet und gutartige von bösartigen weder bei der Diagnose noch bei dem Kurplan auseinander gehalten. Cruveil-

hier war der erste, welcher die Existenz gutartiger Tumoren der Mamma mit klarem Blick erkannte und es dürfte nichts bezeichnender für die Anschauung seiner Zeitgenossen sein, als dass er mit dem Vortrag seiner Meinung 1844 in der Academie de medecine in Paris einen wahren Sturm des Widerstandes hervorrief und in nicht enden wollenden Debatten überall ihm Opposition gemacht wurde. Die Tumoren, die Cruveilhier damals beschrieb, von denen er behauptete, dass sie nur lokale Störungen in der weiblichen Brustdrüse seien und niemals in Krebs übergingen, gehören zu jenen, welche im Folgenden als Fibroadenome beschrieben sind. Cruveilhier bezeichnete die in Betracht kommenden Tumoren anfänglich als Fibrome und verglich sie mit den Uterusfibromen, den „corps fibreux". Er hat besonders wohl auf Leberts Untersuchungen hin seine Ansicht geändert und später den drüsenartigen Bau der Tumoren zugegeben. Lebert beschreibt die uns hier beschäftigenden Geschwülste direkt als „partielle Brustdrüsenhypertrophie" und Velpeau führt sie unter seinen „Tumeurs adénoides" auf. Billroth bezeichnet Tumoren, welche wir unbedingt den unsrigen zuzustellen haben, soweit sie kleiner sind, als Fibrome, die grossen als Cystosarkome. Aber er betont das Vorkommen der Spalten und Spaltcysten in denselben und hebt hervor, dass diese nichts anderes seien als erweiterte und verästelte Drüsenschläuche. Es scheint in der Tat, dass das reine nur aus Bindegewebe bestehende, abgekapselte Fibrom der Mamma äusserst selten ist und so gut wie gar nicht vorkommt. Letzterer Name, der sich seit Johannes Müller in der Literatur fortgeerbt hat, ist nicht zutreffend, indem die betreffenden Tumoren klinisch wie anatomisch sich als gutartig erweisen."

Diese historische Uebersicht zeigt uns schon, dass die gleich zu charakterisierenden Tumoren nichts weniger als eine scharf umgrenzte Gruppe von gleich gebauten Bildungen darstellen. Unter dem Begriff des Fibroadenoma mammae fassen wir alle jene gutartigen Tumoren zusammen, deren wesentlichstes und übereinstimmendes Merkmal nach Schimmelbusch ist, dass sie zusammengesetzt sind:

1. Aus epithelialen Elementen, welche den Typus der Drüsensubstanz der Mamma zeigen.

2. Aus einem derben oder lockeren Bindegewebe, welches sich in mehr oder weniger breiter Masse zwischen die epithelialen Bestandteile lagert. Schwankend wie die Grösse der Geschwülste, ihre Form und ihr äusserer Aufbau, ist auch die Verteilung von Drüsensubstanz und Bindegewebe. Mengenverhältnisse beider und die ganze Anordnung sind nicht bloss verschieden in verschiedenen Tumoren, sondern differieren oft stark in verschiedenen Partien ein und derselben Geschwulst.

Wenn wir in der Literatur daneben den Begriffen Adenom und Fibrom begegnen, so müssen wir uns darüber klar sein, dass diese beiden unter den Begriff des Fibroadenoms gehören. Ueberwiegt der epitheliale Anteil so bedeutend, dass der bindegewebige ganz in den Hintergrund tritt, so sprechen manche Autoren von Adenom. Schon Billroth spricht von „reinem Adenom“, oder er nennt es auch „wahre Brustdrüsenhypertrophie“, und betrachtet als das wesentliche die Entwicklung von Drüsenbläschen mit Bildung von Hohlräumen, glaubt aber nicht, dass diese ohne gleichzeitige Neubildung von Bindegewebe mit Blutgefässen stattfinden könne. Dass ebenso wenig ein „reines Fibrom“ der Mamma beschrieben ist, füge

ich bei und glaube also, dass wir mit dem umfassenden Begriffe Fibroadenoma mammae auskommen, um so mehr, als bei der Spezialisierung der Namengebung fast jeder Autor eine etwas von den andern abweichende Auffassung hat. Weniger begriffsverwirrend ist die Gegenüberstellung von Fibroadenom und Adenofibrom, je nach dem Ueberwiegen des epithelialen oder des bindegewebigen Bestandteiles. Da eine Beschreibung des gewöhnlichen Fibroadenoma mammae in jedem pathologisch-anatomischen Lehrbuche zu finden ist, beschränkte ich mich auf die Begriffsbestimmung und allgemeine Charakterisierung, zumal in der einschlägigen Literatur die Reihen der untersuchten Tumoren ganz verschiedene Resultate ergeben. So schildert Nötzel in seinem „Beitrag zur Kenntnis der Fibroadenome der weiblichen Brustdrüse“ als durchweg übereinstimmenden Befund von 33 untersuchten Fällen die scharfe Abkapselung. Diesem gegenüber führe ich eine Arbeit von Fabian an, der auf Grund eingehender Untersuchungen über die Bindegewebshyperplasie im Fibrom und im Fibroadenom der Mamma den diffusen Uebergang von normalem Gewebe in die Geschwulst beweist.

Besondere Erwähnung verdienen noch die wechselnden Bilder, die auf eigenartigen Wucherungen des Bindegewebes beruhen und zu den Bezeichnungen „Fibroma pericanaliculare mammae“ und „Fibroma intracanaliculare“ geführt haben. Im ersten Falle sind die Drüsenschläuche von einem Mantel zellreichen Bindegewebes umgeben, im letztern Falle wächst das Bindegewebe in Form plumper Papillen in das Lumen der Drüsenkanäle hinein. Nach Ziegler geht übrigens die erste Form einfach durch ungleichmässiges Wachstum des pericanaliculären Bindegewebes ganz oder

teilweise in ein Fibroma intracanaliculare über. Die nahe Verwandtschaft mit den cystischen Bildungen hebt Leser hervor, indem durch Dilatation von Drüsenkanälen oder auch von Alveolen sich oft Cysten bilden. Wuchert das Bindegewebe in solche kleine oder grössere Cysten hinein, so haben wir den als Cystoma mammae papilliferum bezeichneten Tumor vor uns. Auch Häckel, der in seinen „Beiträgen zur Kenntnis der Brustdrüsengeschwülste“ dieses Gebiet behandelt, zeigt uns die Unhaltbarkeit einer scharfen Trennung sowohl im Bereiche der verschiedenen Formen des Fibroadenoma mammae als auch dieser Gruppen gegenüber den cystischen Bildungen.

Es handelt sich nun darum, das Fibroadenom der Brustdrüse gegenüber andern pathologischen Veränderungen dieses Organs abzugrenzen. Ich beginne mit der einfachen Hypertrophie. Nach Ziegler beruht diese während der Ausbildung der jungfräulichen Mamma vorkommende Vergrösserung auf einer Zunahme der normalen Gewebsbestandteile. Der Bau der hypertrophischen Brustdrüsen stimmt mit demjenigen der jungfräulichen Mamma überein, nur wenn Schwangerschaft eintritt, findet auch eine stärkere Entwicklung des Drüsengewebes statt. Das Wachstum der Brustdrüsen macht, falls es sich um eine wahre Hypertrophie und nicht um eine Geschwulst handelt, nach einiger Zeit Halt, worauf die Drüse unverändert bleibt. Das Fibroadenom zeigt statt der diffusen, allseitigen Hyperplasie eine umschriebene, einseitige Gewebsneubildung in Knotenform. Wenn wir auch an der Autonomie der Geschwülste festhalten, so dürfen wir niemals mit rein histologischen Kriterien uns zufrieden geben. Henke weist in seiner „mikroskopischen Geschwulstdiagnostik“ besonders darauf

hin, indem er sagt: „Der biologische Gesichtspunkt muss immer in den Vordergrund gestellt werden. Die Geschwulst enthält die von ihr etwa gebildeten Stoffe nicht in einer Form, wie sie dem Gesamtkörper in funktioneller Beziehung zu gute kommen, während ein hyperplastisches Organ physiologisch eine Mehrleistung für den Körper bedeutet. Rein mikroskopisch wird diese Unterscheidung namentlich bei der Beurteilung gewisser tumorähnlicher Vergrösserungen nicht immer so einfach sein. Die funktionelle Minderwertigkeit des Geschwulstgewebes wird sich in den meisten Fällen aber doch in einer gewissen Atypie ihres ganzen innern Aufbaues ausdrücken, was freilich weniger bei der Betrachtung der einzelnen Geschwulstzellen für sich in die Augen springen wird.“

Was die Abgrenzung des Fibroadenoms gegenüber chronisch mastitischen Prozessen betrifft, so ist wiederum die Verbindung von klinischen und pathologisch-anatomischen Daten unerlässlich. Kuhn, der in seiner Arbeit „Zur Differenzialdiagnose zwischen entzündlichen und geschwulstmässigen Neubildungen der Brustdrüse“ dies auch hervorhebt, sagt, dass oft trotz genauester Untersuchung des mikroskopischen Bildes eines pathologisch-anatomisch zu bestimmenden Mammatumors ein sicheres Urteil ohne gewisse Anhaltspunkte über die Anamnese nicht unzweideutig zu stellen sein wird. Die Vermischung von chronischer Mastitis mit anscheinend adenomatösen Umwandlungen des Mammagewebes geht aus seinem untersuchten Falle hervor: „Was die spezielle Ausbildung des Drüsenparenchyms betrifft, so erscheint es zunächst grösstenteils nach dem Vorbild der Mamma lactans entwickelt — abgerechnet natürlich von den vielfachen Verunstaltungen, welche die regulär ausgebildeten

Drüsenläppchen durch die Rundzelleninfiltrate und durch Narbenzug des Bindegewebes erleiden —, auf der andern Seite kommen aber zweifellos Neubildungen von Drüsenparenchym vor, die von dem gewöhnlichen Verhalten der Mamma lactans entschieden abweichen, wie Sprossung von Tubulis mit mangelhafter Alveolenbildung, epithelialer Ausstülpung an den schon zu Cysten entwickelten grössern Ausführungsgängen — tubulös alveoläre Proliferation ohne Zusammenschluss zu richtigen Läppch n. Auch an diesen in gewisser Weise typischen Wucherungen des Drüsenparenchyms tritt sofort wieder die Entzündung im interstitiellen Bindegewebe, in die Entwicklung eingreifend, zu Tage. Bemerkenswert ist, dass die Cysten, wie die einfach erweiterten Ausführungsgänge als Inhalt ausschliesslich Colostrumkörperchen enthalten, so dass also zunächst die physiologische Aufgabe der Drüse, die Milchproduktion, der Hauptsache nach gewahrt bleibt. Wenn wir uns zu der Frage äussern sollen, ob die neben dem zweifellos chronisch-mastitischen Prozess beobachteten Drüsenneubildungen noch in den Rahmen der bei Mamma lactans beobachteten Proliferation passen, oder ob bereits eine adenomatöse Entartung im Sinne der Geschwulstlehre Platz gegriffen habe, so möchten wir uns dahin entscheiden, dass ein zwingender Grund, von Adenom zu sprechen, nicht vorliegt.“

Kuhn weist weiter darauf hin, dass wir Analoges bei allen möglichen Prozessen sehen, bei denen eine physiologische oder regenerative Neubildung unter dem Einfluss einer Entzündung oder eines Narbengewebes steht. Ich gehe mit ihm einig, dass mit dieser Auffassung nicht nur das ganze histologische Bild am meisten übereinstimmt, sondern auch die Tatsache, dass

trotz der beschriebenen histologischen Veränderungen die funktionelle Leistung des so hochgradig alterierten Drüsengewebes im Grunde genommen intakt geblieben ist.

Von diesem allgemeinen, biologischen Gesichtspunkte aus müssen wir das Fibroadenom und die echten Tumoren überhaupt beurteilen, wenn wir sie von den übrigen pathologischen Veränderungen der Organe abtrennen wollen. Aber auch bei der Charakterisierung der verschiedenen echten Tumoren tritt uns die Notwendigkeit dieses Gesichtspunktes entgegen, so bei der Abgrenzung des Fibroadema mammae gegenüber dem Carcinom. Ein Beispiel für die Schwierigkeit der klinischen Diagnose und den Wert der pathologisch-anatomischen Untersuchung betrifft einen Fall in Bethges Arbeit „Ueber die multiplen Fibroadenome der Mamma". Die betreffende Patientin war mit der Diagnose Carcinoma mammae der Klinik überwiesen worden. Der Lokalbefund ergab im obern, innern Quadranten, unweit der Mamilla, einen ungefähr apfelgrossen Tumor von mittlerer Consistenz und glatter Oberfläche, gegen die Umgebung überall abgrenzbar. Nach aussen von diesem lag ein zweiter, etwas kleinerer, von gleicher Beschaffenheit, gegen den ersten gut verschieblich. Nach der Achselhöhle zu sind einige bohnenförmige, resistentere Knoten zu fühlen, welche nur als leicht vergrösserte und derbere, in dem Lymphapparat entstandene, metastatische Knoten angesehen werden müssen. Bei der Operation zeigten sich noch weitere Knoten in einer Reihe nach der Achselhöhle hin angeordnet. Infolge dessen wurde der Verdacht auf Carcinom noch verstärkt. Die Annahme, dass es sich um einen malignen Tumor handle, bestätigte sich nicht, sondern die folgende makro- und mikroskopische

Untersuchung der Tumoren liess nur die Diagnose auf multiple Fibroadenome von typischem Bau zu, während die in der Achselhöhle gefühlten Knoten sich als einfach hyperplastische Lymphdrüsen erwiesen. Es handelte sich um einen jener Fälle, wo sich ein Fortsatz des obern äussern Quadranten der Mamma nach der Axilla hin erstreckt, der auch eine Abschnürung an der gewöhnlichen Grenze erfahren kann; oder es kommen gesonderte, congenital angelegte Drüsen zwischen der gewöhnlichen Mamma und der Achselhöhle vor, wenn diese auch meistens innen unten von der Mamma auftreten.

Gegenüber den multiplen Fibroadenomen, wie in dem eben erwähnten Falle, erwachsen neue Schwierigkeiten in der Combination solcher gutartiger Geschwülste mit Carcinom. Wolff behandelt in seiner Arbeit dieses Gebiet und führt eine Gruppe von Fällen auf, in denen Cystadenome gleichzeitig mit Geschwulstwachstum anderer Art, besonders Carcinom, vorliegen. In solchen Fällen kann nur eine genaueste mikroskopische Untersuchung unter Zuhilfenahme der klinischen Daten Klarheit in diese komplizierten Verhältnisse bringen.

Bevor ich aber darauf eintrete, will ich zur Frage übergehen, was wir unter **Carcinom** verstehen, und wie wir die Begriffe von Gutartigkeit und Bösartigkeit auffassen müssen.

Ich folge den Ausführungen von Lubarsch und Ostertag (Ergebnisse der Pathologie und Anatomie 1906).

Darüber, was wir unter „Carcinom“ zu verstehen haben, sind die Ansichten noch immer nicht vollkommen geklärt, und es unterliegt auch keinem Zweifel, dass dem Bestreben, eine kurze, klare und allgemein gültige

Begriffsbestimmung zu finden, erhebliche Schwierigkeiten entgegenstehen. Darin freilich, dass wir unter „Krebs“ ein „malignes Epitheliom“ zu verstehen haben, herrscht im ganzen Einigkeit, wenn freilich auch gerade die Bezeichnung maligne von Lubarsch beanstandet wird, da es Krebse gibt, die sehr geringe Bösartigkeit besitzen, und andererseits auch histologisch harmlose Neubildungen durch ihren besondern Sitz die schwersten Lebensgefahren mit sich bringen können (z. B. Fibrome der Gehirn- und Rückenmarkshäute). Neue Schwierigkeiten ergeben sich, wenn man eine vorwiegend anatomische Definition zu geben versucht, wie das Orth getan hat, wenn er Krebse als „heterotope Epitheliome“ bezeichnet. Wenn auch die beiden Begriffe, heterotopes Wachstum und Malignität sich nicht decken, so beweist das nur, dass es verkehrt ist, die beiden Einteilungsprinzipe — anatomisches und klinisches — miteinander zu vermischen. Beide müssen parallel gehen und können sich schon deswegen nicht decken. Es ist eben eine gar nicht zu bestreitende Tatsache, dass es sowohl gutartige Carcinome, wie gutartige Sarkome gibt: d. h. Neubildungen, die in ihren histologischen Eigentümlichkeiten Carcinomen und Sarkomen entsprechen, aber nicht die geringsten bedrohlichen Krankheitserscheinungen hervorrufen. Das unberechtigte, aber unausrottbare Verlangen der Kliniker und Praktiker, anatomische Begriffe mit klinischen in Einklang zu bringen, ist nur die Folge davon, dass sie durchaus ein Schema für Prognose und Therapie haben wollen und dafür bei den Geschwülsten ein kurzes Schlagwort in der Geschwulstbezeichnung wünschen. Das ist aber unmöglich. Selbst wenn man bereits den Anfang destruierenden Wachstums einer Neubildung findet, kann man

nur sagen, dass sie bedenklich ist, ob sie aber doch ihr Wachstum wieder einstellt und sich rückbildet, lässt sich aus der histologischen Struktur ebenso wenig sicher beurteilen, wie das umgekehrte bei histologisch ganz typischen Neoplasmen. Von Bedeutung ist die von Lubarsch hervorgehobene Tatsache, dass heterotopes und destruierendes Wachstum sich nicht decken, sondern dass es genug epitheliale Heterotopien gibt, die nicht die Folge eines destruierenden Wachstums sind. Ganz abgesehen von den infolge embryonaler Entwicklungsstörungen vorkommenden Heterotopien weist er besonders auf die interessanten Erfahrungen R. Meyers an Uterus und Tuben, und seine eigenen an denselben Organen und dem Darmtraktus hin; hier finden sich nicht selten im Anschluss an eiterige und entzündliche Vorgänge heterotope epitheliale Wucherungen, die sicherlich nicht krebsiger Natur sind und auch nicht die Folge eines destruierenden Wachstums, sondern vielmehr passive Epithelverlagerungen durch eine Art von Fistelbildung. Deswegen will Lubarsch die anatomische Definition des Carcinoms so gestellt wissen, dass anstatt „heterotopes" „destruierend wachsendes" Epitheliom gesagt wird.

Es geht aus obigen Auseinandersetzungen mit genügender Deutlichkeit hervor, dass die Begriffe der Gut- und Bösartigkeit im klinischen Sinne einerseits, im pathologisch-anatomischen Sinne anderseits, streng auseinander zu halten sind. Damit ist natürlich nicht gesagt, dass sie nicht in praktischer Hinsicht in einem gegenseitigen Abhängigkeitsverhältnisse stehen. Gegen die Auffassung, dass wir einen pathologisch-anatomisch scharf charakterisierten Begriff der Malignität nicht haben, wendet sich v. Hanse-

mann, indem er einen Tumor maligne nennt, wenn er destruierend, nicht nur verdrängend in die Umgebung hineinwächst und Metastasen macht, d. h. gleichartige Wucherungen von dem Primärtumor getrennt. Der gleiche Autor sagt zur Definition des Carcinoms: „Da sich die Ansichten über Histologie, Physiologie und Aetiologie ändern können und sich tatsächlich in den letzten 20 Jahren fortwährend geändert haben, kann allein die morphologische Definition von Bestand sein und deshalb wurde das Carcinom als eine maligne Geschwulstbildung definiert, bei der Stroma und Parenchym deutlich getrennt sind."

Soweit nun die ausgebildeten verschiedenen Arten des Krebses in Betracht kommen, können die eben erläuterten Begriffe ohne weiteres Anwendung finden. In unserem Falle spitzt sich aber die Frage darauf zu, was wir unter einem beginnenden Carcinom verstehen. v. Hansemann äussert sich folgendermassen dazu: „Es ist doch erst möglich, ein Ding als Carcinom zu erkennen, wenn es bereits deutlich die Struktur desselben hat, dann ist es aber ein fertiges Gebilde und nicht ein werdendes. So lange es noch im Werden ist, kann man nicht wissen, was es geworden wäre, wenn es weiter gewachsen wäre."

Wir rücken damit zugleich der Frage nach der Histogenese des Carcinoms näher. Wenn wir uns im Folgenden damit beschäftigen, so kann es sich bloss darum handeln, die hauptsächlichsten Autoren darüber zu vernehmen, um später, gestützt darauf, an Hand des eigenen Falles Schlüsse zu ziehen. Dabei müssen wir stets den Ausspruch Waldeyers im Sinne behalten:

„Niemand hat bis jetzt unter seinen Augen eine unzweifelhafte Krebszelle weder aus einer Epithelzelle,

noch aus einer Lymphendothelzelle, noch aus einer fixen Bindegewebszelle hervorgehen sehen. Diese strenge Beweisführung wird erst erfüllt werden, wenn es gelingt, an durchsichtigen Medien Krebse nach Belieben experimentell zu erzeugen. Bis dahin müssen wir uns begnügen, aus toten Bildern Schlüsse auf die sie etwa bedingt habenden Vorgänge zu ziehen."

Die Brustdrüse erschien von jeher als ein günstiges Objekt für solche Studien und deshalb ist auch die Literatur auf diesem Gebiete eine ausserordentlich reichhaltige.

Nach dem, was v. Hansemann zum „beginnenden Carcinom" sagt, scheint es a priori ungerechtfertigt, sich dieses Ausdruckes zu bedienen. Auch Orth äussert sich in ähnlicher Weise, „dass wohl noch niemand die ersten Anfänge dieser Krebse gesehen habe," und Borst sagt in seiner Geschwulstlehre, dass entscheidende und sichere Angaben über die Entstehung eines Drüsencarcinoms nach seiner Ansicht nicht vorliegen. Wir müssen uns also in erster Linie Klarheit verschaffen, wann wir von einem beginnenden Carcinom sprechen dürfen. Ribbert verlangt für die sichere Entscheidung der Carcinomdiagnose, dass das Epithel sich bereits unter dem normalen Niveau oder an abnormaler Stelle befindet. Damit lässt sich nach ihm bei beginnendem Carcinom im Innern drüsiger Organe nur schwer etwas anfangen, weil sich die Grenze oft nicht sicher feststellen lässt. Hier kann allein die Struktur des fraglichen Bezirkes, die Abweichung von dem normalen Bau im Sinne der Krebsstruktur zum Ziele führen. So lange aber das Epithel seine Grenze noch nicht überschritten hat, ist ein völlig sicheres Urteil, ob Carcinom vorliegt, nicht möglich. In seinen „Beiträgen

zur Entstehung der Geschwülste“ hat nun Ribbert an drei Schleimhautadenomen „beginnendes Carcinom“ beschrieben. Die Entwicklung des Krebses ist nach ihm stets an eine primäre zellige Umwandlung des Bindegewebes gebunden, die das Epithelwachstum auslöst. In seinen abgebildeten Fällen reichen an circumscripten Stellen die Drüsenschläuche in solche veränderte Bezirke unterhalb der Grenze der Muscularis mucosae hinab. Bei der Brustdrüse gibt es keine solche Grenze, sondern wir sind einzig auf die Membrana propria als physiologische Begrenzung der Drüsenepithelien angewiesen. Ist diese von deutlich krebsig strukturierten Zellmassen durchbrochen, so haben wir das erste sichere Krebsstadium vor uns. Auf die Rolle, die die primäre zellige Umwandlung des Bindegewebes nach Ribbert dabei spielt, werde ich später zurückkommen.

Wir haben uns bis jetzt darauf beschränkt, die für die Diagnose des beginnenden Carcinoms absolut sichern Kriterien festzustellen. Im Folgenden wird uns nun die Frage beschäftigen, ob diese sicher krebsigen Partien aus praeexistenten normalen Gewebsbezirken entstehen oder ob dieselben von vornherein ein anderes Aussehen darbieten. Wenn auch Thiersch und Waldeyer durch ihre grundlegenden Untersuchungen den Ursprung der Krebszellen aus Epithelzellen bewiesen haben und dadurch die alte Virchowsche Auffassung verdrängten, so ist doch die zuletzt aufgeworfene Frage bis jetzt nicht endgültig entschieden, sind wir doch auf den indirekten Beweis angewiesen.

Ich trete zuerst auf die Arbeiten von Langhans ein. Nach ihm geht die Wucherung von den Drüsenacini aus, deren Epithelien in Wucherung geraten,

sich vergrössern und unregelmässig in Bezug auf ihre Gestalt und Lage werden; sie füllen die Lumina aus, und die Bläschen im ganzen verdicken sich. Soweit besteht die grösste Aehnlichkeit mit einem Adenom. Dann aber wird die Membrana propria durchbrochen und die Krebszellen dringen in die Bindegewebsspalten der Nachbarschaft ein, und diese werden von Krebszügen, die vielfach miteinander zusammenhängen, erfüllt. Der Zusammenhang von Krebszellsträngen mit normalen, der secernierenden Mamma gleichenden Endbläschen ist Langhans nicht geglückt. Dagegen lässt sich nach ihm ein solcher Zusammenhang mit Drüsenbläschen nachweisen, die erweitert sind, und zwar mit kugeligen, die auf schmalen Gängen aufsitzen, und mit länglichen, die nur verästelte, blinddarmförmige Enden des Ganges darstellen. Langhans beschreibt in seiner Fig. 7, Taf. III, in Virchows Archiv, Bd. 58, besonders Bilder, die den Uebergang vom normalen Drüsenbläschen in krebsige dartun sollen. Wegen der zu schwachen Vergrösserung kann ich aus der Figur nichts sicheres entnehmen. Auf ein Moment möchte ich aber ganz besonders hinweisen. Es sind die ausgedehnten Untersuchungen von Langhans über das Verhalten der Membrana propria, und es betrifft die bereits genannten kugeligen Gebilde, bei denen der Zusammenhang mit dem Ausführungsorgan noch leicht zu erkennen ist. Ich folge der Darstellung von Langhans, wonach an diesen kugeligen Endbläschen der Nachweis leicht zu erbringen ist, dass sie dieselbe Anordnung wie die gewöhnlichen Drüsenbläschen haben. Von den letztern unterscheiden sie sich, abgesehen von ihrer Grösse, noch wesentlich durch ihren Inhalt. Anstatt eines einfachen Lagers von cylindrischen oder dicken Pflasterepithelien haben sie eine

dickere Auskleidung, welche aus 6 bis 8 Schichten von Zellen besteht, und selbst diese letztern sind in ihrer Gestalt nicht einförmig, sondern ausserordentlich wechselnd und unterscheiden sich in nichts von den Zellen des ausgebildeten Krebses. Die Membrana propria ist noch vorhanden, an ihren langen Spindelkernen erkennbar. Entfernt man den Inhalt, so sieht man nach Carminimbibition auf der Innenseite ohne grosse Mühe Spindelzellen, die gegenüber den gewöhnlichen an normalen Drüsenbläschen bloss viel stärker abgeplattet sind. Sie lassen sich in Form einer continuierlichen Membran von der Unterlage abheben; auf ihrer äussern Fläche ist keine strukturlose, besondere Haut nachzuweisen. Von der Membrana propria ist also nur noch die innere Lage der Spindelzellen erhalten, die äussere strukturlose Schicht ist entweder zu Grunde gegangen oder entgeht wegen all zu grosser Zartheit der Beobachtung. Im weitern führt Langhans aus, wie auf der Innenfläche der Wand nach Entfernung des Inhaltes ein Netz von Leisten auftritt. Die Krebszellen drängen die Grenzmembran in der Art nach dem Stroma hin vor, dass immer je eine, manchmal auch zwei und mehr Zellen in eine Vertiefung jener zu liegen kommen. Zwischen den Vertiefungen, welche die Maschen darstellen, finden sich die Leisten, welche also nur prominente Partien der Spindelzellen sind. Wir haben also hier ein Stadium von Drüsenbläschen mit stark verändertem Inhalt, deren Epithelien sich nicht von ausgebildeten Krebszellen unterscheiden. Ein weiteres Stadium besteht darin, dass ein Teil des Drüsenbläschens schon Krebszellstränge enthält, ein anderer auf dem eben beschriebenen Zustand verharrt. In einigen Abteilungen des radiär getroffenen Läppchens

hat die Zellmasse noch drüsige Anordnung, in andern bildet sie ein Netz von Zellsträngen, ohne jede Andeutung, dass hier früher drüsiger Bau vorhanden war; in wieder andern sind neben den Zellsträngen noch grössere kugelige Zellmassen vorhanden, welche mit jenen zusammenhängen, die aber sehr leicht als umgewandelte Drüsenbläschen sich nachweisen lassen. Langhans sagt am Schlusse der Beschreibung, dass man nach der Feststellung des Zusammenhangs der Krebszellstränge mit den Drüsenbläschen immer noch an der Beweiskraft desselben zweifeln kann, und er löst auch die Frage nicht endgültig.

Ich werde später im Zusammenhange mit weitern entsprechenden Veränderungen auf die Bedeutung der Langhansschen Untersuchungen eingehen und füge hier bloss noch kurz bei, dass Waldeyer, in ähnlicher Weise wie Langhans, in Fig. 14, Virchows Archiv, Bd. 55, „mit grosser Klarheit den Ausgang der carcinomatösen Körper von den epithelialen Bestandteilen der Brustdrüsen, namentlich die acinöse Gruppierung derselben, zeigt.“ Der gleiche Autor erwähnt die Tatsache, dass es gelingt, selbst bei Scirrhen und Markschwämmen, die carcinomatösen Körper von den Milchgängen aus mit farbigen Massen zu injicieren, wie er in Fig. 16 ein solches Präparat vorweist.

Neuerdings hat Burkhardt in einer Arbeit über „Das Verhalten der Altmannschen Granula in Zellen maligner Tumoren und ihre Bedeutung für die Geschwulstlehre“ Resultate gewonnen, die einen Uebergang von normalen Drüsenzellen in krebsige beweisen sollen. Da in gewissen Stadien der Geschwulstbildung noch Altmannsche Granula in verschiedener Menge vorhanden sind und erst in gewissen Stadien regel-

mässig schwinden, folgt nach Burkhardt daraus, dass ihr Verschwinden erst eine sekundäre Erscheinung im Leben der Geschwulst ist, dass es erst die Folge der malignen Wucherung sein kann. „Die Zelle selbst kann zunächst biologisch und morphologisch unverändert bleiben.“ In Bezug auf das Mammacarcinom schreibt er: „Das Carcinoma mammae simplex, das mehr oder weniger reichlich normales Drüsengewebe zu enthalten pflegt, und bei dem sich der Uebergang der Drüsen in die soliden Krebsstränge meist deutlich verfolgen lässt, enthielt in den Epithelien der erstern Granula in verschieden reichlicher Menge. In den in Wucherung übergehenden Drüsengängen hat die Anzahl der granulahaltigen Epithelien bereits beträchtlich abgenommen, auch die Zahl der Granula in den einzelnen Zellen wurde eine kleinere. Die weitere atypische Wucherung enthielt dann in noch weniger Fällen spärliche Granula, ja in einzelnen Tumoren waren schon hier oft gar keine solchen mehr sichtbar, und noch seltener fanden sie sich in den am weitesten in die Tiefe gewucherten Zellnestern; nur in wenigen Tumoren waren hier überhaupt einzelne granulahaltige Zellen zu sehen.“ In Anbetracht dieser „Uebergangsbilder“ wäre es gesucht, wollte man nicht das Nebeneinander im Sinne eines Uebergangs deuten und annehmen, dass die Histogenese des Drüsencarcinoms aus praeexistentem, normal aussehendem Mammagewebe durch diese Tatsache gestützt ist. Anschliessend ist noch eine deutlich sprechende Tatsache, nämlich das Vorkommen von Gallen-, resp. Schleimsekretion in entsprechenden Carcinommetastasen, ein Beweis dafür, dass solche Zellen von dem, was wir als normale Zelle bezeichnen, nicht so sehr verschieden sein können, und Albrecht führt dies ausdrücklich

als Beweis dafür an, dass die Krebszellen immer nur bösartig wachsende Körperzellen sind.

Auf dem gleichen Standpunkte, dass Krebszellen aus normalen Drüsenzellen hervorgehen, steht Orth, wenn er bei der Behandlung des gewöhnlichen Brustdrüsenkrebses schreibt: „Da aber die Krebse nicht nur von einer kleinen Stelle ausgehen, um dann selbständig weiter zu wachsen, sondern Anfänge von Krebsbildung in der Peripherie eines schon vorhandenen Krebses sich immer wieder von neuem zeigen, so darf man wohl aus diesen einen Rückschluss auf die allerersten Vorgänge machen. Danach kann kein Zweifel sein, dass die Bildung von Drüsenläppchen ausgeht, deren Epithel in Wucherung gerät und zunächst die Lumina erfüllt und die Drüsenräume ausweitet. So kommt es, dass man an den jüngsten Stellen der Krebsbildung oft noch deutlich die Acinuseinteilung der Mamma erkennt. Von der Tunica propria schwindet bald die hyaline Membran, aber die Spindelzellenschicht ist noch lange erkennbar, wenn sie auch durch den Druck der wuchernden Epithelzellen eigentümliche Veränderungen erfährt (Langhans). Später wird sie durchbrochen und die Epithelzellenwucherung dringt nun in das Bindegewebe hinein, wo die Verbreitung wohl auf den Lymphbahnen erfolgt. Damit hat das schrankenlose Weiterwachsen begonnen, welches zunächst auch in benachbarten Läppchen stattfindet, deren Drüsensubstanz ganz von der Krebsmasse durchwachsen sein kann, ohne dass an ihr Zeichen von krebsiger Umbildung vorhanden zu sein brauchen. Daraus ist zu schliessen, dass nur ein Teil der Drüsenläppchen in die krebsige Wucherung gerät, wenn auch häufig sowohl am interstitiellen wie am Drüsengewebe im Rest der restierenden Mamma

allerhand Veränderungen produktiver Art gefunden werden."

Entgegen dieser Auffassung von den Uebergangsbildern, wonach also ein Teil der dem Haupttumor benachbarten Drüsenläppchen auch in Tumorgewebe übergeht, nimmt Ribbert, der auf dem Boden der alten Cohnheimschen Geschwulsttheorie steht, einen andern Standpunkt ein. Während Cohnheim anfänglich alle Neubildungen aus embryonalen Keimen abzuleiten suchte, von denen er annahm, dass sie als überschüssig liegen geblieben oder dass sie aus dem Zusammenhang abgesprengt worden seien, ist er später von der Allgemeingültigkeit seiner Lehre, vor allem mit Rücksicht auf das Carcinom, zurückgekommen. Ribbert hat diese Theorie eingehender begründet und weiter ausgebaut durch die Uebertragung der Keimesisolierung auf alle, auch auf die extrauterin entstehenden Tumoren.

Nach ihm wachsen alle Tumoren nur durch Wachstum eines primären Keimes aus sich selbst heraus, die Carcinome also stets in zuvor zellig umgewandeltem Bindegewebe. Ribbert betont besonders, dass die Beziehung eines Tumors zur Umgebung, der Uebergang in benachbarte Gewebe keinen sichern Schluss auf den Ausgang des Tumors zulässt und dass gegen diesen Satz ausserordentlich viel gefehlt werde. Bei dieser Gelegenheit erwähne ich eine Arbeit von Markwalder „Ueber die Entstehung und das Wachstum des Mammacarcinoms", die unter Ribbert ausgeführt wurde. Markwalder hat an keiner Stelle seiner Präparate auch nur eine Andeutung finden können von einem allmählichen Uebergang des normalen Epithels in krebsiges, indem beide immer scharf voneinander zu unterscheiden sind. Er wendet sich auf Grund seines

konstanten Befundes gegen die von Waldeyer und Langhans beschriebenen Uebergangsbilder. Aber letztere Autoren haben eben in ihren Fällen keine scharfe Trennung von krebsigen und normalen Epithelien konstatiert, ganz abgesehen von den bedeutenden Veränderungen im Bereiche der Membrana propria, von denen Markwalder nichts erwähnt.

Man mag sowohl den Uebergangsbildern von Waldeyer und Langhans, als auch den Ausführungen von Burkhardt und Albrecht gegenüber so skeptisch als möglich sein, so drängt sich doch immer wieder der Gedanke auf, warum denn alle diese Veränderungen in der Umgebung von Krebsen geradezu eine lückenlose Reihe von Momentbildern im Sinne einer krebsigen Umwandlung des normalen Gewebes darstellen, wenn sie mit der Krebsgenese gar nichts zu tun haben, und trotzdem daneben im intersticiellen wie am Drüsengewebe im Rest der normalen Mamma allerhand Veränderungen produktiver Art gefunden werden.

Da ich es in meinem Falle nicht mit einem solchen fraglichen Uebergange zwischen ausgebildetem Krebs und normalem Drüsengewebe zu tun habe, beschränke ich mich im Folgenden auf die Verhältnisse, wie sie beim beginnenden Krebs liegen. Ribbert gibt selbst zu und stimmt in diesem Punkte mit Borst überein, dass scheinbare Ausnahmen von dem Gesetze bestehen, nach welchem die Carcinome wie alle echten Tumoren nur aus einem Keim, aus sich selbst herauswachsen. Diese scheinbare Ausnahme kann bei beginnendem Carcinom dadurch gegeben sein, dass die Geschwulst in einem grössern umschriebenen Gebiete an mehreren Stellen zugleich entsteht. Die einzelnen Stellen sind aber voneinander unabhängig, und wenn sie in dem gemeinsamen Entstehungsgebiet später zusammen-

geflossen oder die einen durch die andern überwuchert sind, dann wird das benachbarte normale Epithel niemals weiter in den Tumor hineinbezogen. Borst äussert sich zu diesem Punkte im gleichen Sinne, dass man sich continuierlichen Uebergängen scheinbar normalen Gewebes in blastomatöses gegenüber sehe, wenn da und dort die örtliche Disposition zur Geschwulstbildung noch nicht erschöpft ist und wir die Geschwulst noch in ihren Anfangsstadien beobachten können. Dabei muss nach Borst zugegeben werden, dass die Entwicklung einer Geschwulst in seltenen Fällen primär multipel (multicentrisch) erfolgt, auch in zeitlichen Intervallen, so dass man manchmal in der Lage ist, neben Wachstumsstudien auch noch Beobachtungen über die erste Entstehung zu machen. Dieser von Borst und Ribbert als Ausnahme geschilderte Modus der Geschwulstentstehung kommt in gewissem Grade der Ansicht derjenigen entgegen, die in mehr oder weniger grosser Entfernung von einem grössern Knoten noch jüngere Stadien des Krebses beschreiben, und ich mache in diesem Zusammenhange nur auf die Schwierigkeit der Bestimmung aufmerksam, bis zu welchem Umfange ein solcher zur Tumorbildung verwendeter Bezirk ansteigen dürfe. Es kommt meiner Ansicht nach dann bloss darauf an, nicht anzunehmen, dass eine sog. „homologe Nachbarinfektion“ stattfinde, sondern dass die verschiedenen Centren sich selbständig entwickeln.

Was die erwähnten Begriffe multicentrisch und multipel betrifft, so muss ich darauf zurückkommen, da ich in meinem Falle von multicentrischem Carcinom spreche. Ich möchte mich nicht in den Streit derjenigen einlassen, die sich den Kopf darüber zerbrechen, ob man das eine oder andere Wort anwenden

dürfe, sondern schliesse mich der Ansicht von Lubarsch und Ostertag an, dass sich die Begriffe gar nicht scharf voneinander trennen. Petersen hält am Ausdruck multicentrisch fest, und Ribbert gibt die prinzipielle Möglichkeit eines solchen Wachstums zu. Borrmann wendet sich gegen Petersen, indem er stets von multiplen Carcinomen spricht, aber, wie schon angedeutet, ohne jeden prinzipiellen Gegensatz gegenüber der Auffassung von Petersen.

Was nun die Auffassung Ribberts von der Keimesausschaltung anbelangt, so zeigen uns die Ausführungen des Autors selbst am besten die Dehnbarkeit dieses Begriffes. Ribbert betont bei der Besprechung der Schleimhautpolypen, „dass diese keine völlig ausgeschalteten Bezirke sind, sondern dass sie ja mit der normalen Schleimhaut allseitig in allmählichem Uebergang zusammenhängen, aber sie sind relativ unabhängig und dokumentieren das um so deutlicher, je mehr sie gestielt aufsitzen und je grösser sie sind." In Bezug auf das Carcinom sagt er: „Es braucht ja nicht immer eine absolute Trennung der zu Krebs auswachsenden Epithelien von den normalen zu bestehen, sondern es genügt in manchen Fällen der Verlust des funktionellen Zusammenhangs durch die grosse Entfernung vom Mutterboden." In dieser weiten Fassung tritt uns die „Keimesisolierung" in einem neuen Lichte entgegen und zeigt uns wieder die Brücke zwischen wirklich isolierten Keimen und den zu Tumor werdenden Gewebsbezirken, die wohl die Fähigkeit der Tumorbildung schon in sich tragen, aber denen man es einfach noch nicht ansehen kann, dass sie sich später vom Mutterboden trennen. Wir ersehen deutlich, dass uns bei den histogenetischen Studien

gewisse Schranken gesetzt sind, über die wir nicht hinauskommen.

Die Erörterung der Histogenese des Carcinoms musste eingehender sein, weil sie nicht nur mit der Frage des beginnenden Carcinoms im Fibroadenom der Mamma zusammenhängt, sondern geradezu die Grundlage zur Beantwortung der letztern Frage bildet, die uns nun beschäftigen wird. Zuerst handelt es sich darum, ob das Carcinom bloss auf dem Boden einer gutartigen Geschwulst entstehe, also selbständig und allseitig scharf abgegrenzt gegen die übrigen Tumorpartien, oder ob es in histogenetischer Beziehung zum gutartigen Tumor stehe. Der praktischen Erfahrung entsprechend, wonach nicht selten an einer Stelle, wo sich eine Zeit lang eine gutartige Geschwulst befand, sich mehr oder weniger rasch ein maligner Tumor entwickelt, fand man im Bereich z. B. eines Adenofibroms einen oder mehrere scharf begrenzte Knoten von Carcinombau, die bei der makroskopischen Untersuchung die Vermutung nahe legten, dass sich der eine Tumor im andern selbständig entwickelt habe. Da aber in solchen Fällen der rascher wachsende maligne Tumor infiltrierend und destruierend den gutartigen durchwächst und man bei der mikroskopischen Untersuchung wieder typische und atypische Strukturen nebeneinander findet, taucht die Frage der Histogenese von neuem auf. Zunächst schliesse ich jene nicht so selten konstatierten Kombinationen aus, wo makro- und mikroskopisch getrennte, gutartige und bösartige Geschwülste im gleichen Organ, z. T. in einiger Entfernung voneinander, z. T. mit Aneinanderlagerung vorkommen. Ueber die frühere Auffassung der Tatsache, dass an Stelle einer gutartigen Geschwulst später eine bösartige zu finden ist, mag uns die Ansicht A.

Coopers Aufschluss geben, der sich folgendermassen darüber ausspricht: „Ich muss indes bemerken, dass diese Geschwülste, wenn sie lange in einem schlummernden Zustande bestanden haben, durch Veränderung des Allgemeinzustandes ebenfalls Veränderungen erleiden können, durch welche ihre Exstirpation doch noch nötig werden kann; es kann sich ein bösartiger Charakter durch hinzukommende konstitutionelle Krankheiten, durch Sorge und Angst, durch Aufhören der Menstruation u. s. w. noch später in ihnen entwickeln.“ In ähnlicher Weise spricht sich Velpeau aus. Leider sind wir auch heute noch nicht aufgeklärt über die Bedeutung der verschiedenen verantwortlich gemachten aetiologischen Momente der Tumorentwicklung. Da aber dieses Kapitel nicht Gegenstand meiner Arbeit ist, so gehe ich gleich zur Behandlung der zuletzt aufgeworfenen Frage über.

Tillmanns sagt in seinem Lehrbuch der allgemeinen Chirurgie: „Das Adenom ist an sich nicht bösartig, aber es geht oft in die destruierende Form über, d. h. es wird zu Carcinom, indem die wuchernden Drüsenschläuche in die Umgebung einbrechen, atypisch weiter wuchern, das benachbarte Gewebe weiter zerstören und durch Eindringen in die Lymphbahnen und in die Blutgefässe zu Metastasen führen. Die Behandlung der Adenome besteht in baldiger Entfernung der Geschwülste, da dieselben als Vorstufe des Carcinoms zu betrachten sind und sehr häufig in dasselbe übergehen.“ Auch Klebs hält die Umwandlung einfacher epithelialer Geschwülste in carcinomatöse für einen sehr häufigen Vorgang, während Ziegler behauptet, dass die Carcinome sich meist in Brustdrüsen entwickeln, welche zuvor nicht verändert waren, wenn er auch zugibt, dass die Entwicklung aus Fibro-

adenomen durch stärkere atypische Wucherung des Epithels vorkomme. Im gleichen Sinne spricht Thoma von einer cellulären Umwandlung von organoïden Geschwülsten, den gutartigen Fibroadenomen, und sucht an Hand von zwei Figuren den deutlichen Uebergang der Wucherungen von Seite der Drüsenkanäle in die epithelgefüllten Alveolen des Krebses zu beweisen.

Ein mancherorts citierter Fall ist derjenige von Steudener. Wenn ich von seiner Beschreibung den makro- und mikroskopischen Befund des von ihm untersuchten Recidiv-Tumors erwähne, so geschieht es nur, um die Schwierigkeit in der Beurteilung solcher Fälle zu kennzeichnen, und weil derselbe einige Eigentümlichkeiten zeigt, denen wir in unserem Falle begegnen werden. Es ist ein wallnussgrosser Tumor im subcutanen Fettgewebe, nicht abgekapselt, sondern nach Art der gewöhnlichen Brustdrüsenkrebse mehrfache, weissliche, derbere Scheidewände nach verschiedenen Richtungen in das Fettgewebe aussendend; auf dem Durchschnitt weisses derbes Grundgewebe mit zahlreichen, bis hirsekorngrossen, gelblichen opaken Stellen. Die mikroskopische Untersuchung ergibt bei starker Vergrösserung, dass neben cystischen Drüsenkanälchen mit einschichtigem Epithel, Membrana propria und Lumen kleinere und grössere Zellenverbände existieren, die kleinern mit Zellen ausgefüllte, also lumenlose, dagegen mit schöner Membrana propria versehene Alveolen, die grössern mit fehlender Membrana propria, aber doch zum Teil mit Lumen versehen, das in den soliden Zellmassen verschwindet. Die sie zusammensetzenden Zellmassen zeigen nur unwesentliche Verschiedenheiten von denen der drüsenartigen Kanäle; sie sind etwas kleiner und zeigen wie jene einen dunkelgranulierten Inhalt mit einem hellern,

bläschenförmigen Kern. Das Grundgewebe ist teils stärker gefasert, teils mit starker, kleinzelliger Wucherung untermischt. Da in Steudeners Fall der primäre Tumor, vom makroskopischen Bau eines Scirrhus, wie übrigens auch das erste Recidiv, nicht mikroskopisch untersucht wurden, also ein Hauptpunkt zur Beurteilung fehlt, trete ich nicht näher darauf ein, sondern schliesse mich Jacob an, der im Gegensatz zu Steudeners Auffassung als eines „recidivierenden Adenoms" dazu bemerkt: „Diesen Fall von Steudener kann man jedoch wohl kaum als einen Beweis für die Bösartigkeit der Adenome ansehen."

Ich trete nun auf eine Arbeit Elsaessers ein, die sich mit dem Uebergang von Fibrom der Mamma in Carcinom befasst. Im ersten der beiden untersuchten Fälle ist Elsaesser nicht im Stande gewesen, eine direkte Entstehung einer Krebsalveole aus einem Drüsenschlauche zu Gesicht zu bekommen, sondern es besteht eine deutliche Abgrenzung des im Fibroadenom entstandenen Carcinomknotens gegen atypische Drüsenpartien, die in stärker entwickelten Bindegewebspartien in der äussersten Peripherie des Krebsgewebes eingelagert sind. Deshalb gehe ich nur auf den 2. Fall näher ein, der Merkwürdigkeiten darbietet, welche für das Verständnis meines Falles von Belang sind. Aus der Anamnese geht hervor, dass die 59jährige Patientin drei Jahre vor der Operation einen etwa wallnussgrossen, steinharten, beweglichen Tumor in der rechten Brustdrüse bemerkte, der in den ersten zwei Jahren ziemlich langsam wuchs. Dann trat nach einer angeblichen Erkältung rapides Wachstum ein unter Hinzukommen von heftigen Schmerzen und immer zunehmender Abmagerung. Bei der Aufnahme ins Spital war das Bild durch ein Erysipel kompliziert. Nach

Schwinden des letztern wurde die Operation unter Zurücklassen der Achseldrüsen vorgenommen. Etwa drei Jahre später starb Patientin an einem Narbenrecidiv. Das mikroskopische Bild des Tumors, der zur Hälfte aus einer Cyste, zur andern Hälfte aus solidem Gewebe besteht, ist ein sehr wechselndes, schon durch die verschiedenen regressiven Metamorphosen der bindegewebigen Geschwulstteile. Von Bedeutung sind nun die Uebergänge im Bereiche der Drüsenpartien von Stellen, die den Eindruck eines hypertrophischen Drüsengewebes machen, zu solchen, welche das charakteristische Aussehen des Drüsencarcinoms haben. Ferner kommen neben den entschieden carcinomatösen Alveolen Cysten von verschiedener Grösse vor, die von einer mehrfachen Schicht runder, in den tiefsten Schichten mehr cylindrisch geformter Zellen ausgekleidet sind und deren Inneres entweder leer oder von einem fest zusammengeballten Klumpen grosser, ovaler und bräunlich verfärbter Epithelzellen erfüllt ist; statt dieser findet sich auch als Inhalt öfters eine Menge von roten Blutkörperchen mit dazwischengelagerten, feinen, netzförmig angeordneten Fibrinfäden. Andere Cysten zeigen die verschiedenen Papillenbildungen, wie sie uns bei den cystischen Tumoren der Mamma so oft begegnen.

Aus Elsaessers Ausführungen geht hervor, dass er den Uebergang von gutartigen in bösartige Tumoren darauf stützt, dass wir Grund haben, anzunehmen, die verschiedenen Geschwulstteile als solche entwickeln sich nicht alle zu gleicher Zeit, sondern einer derselben erleide in einem gewissen Zeitpunkte aus meist unbekannter Ursache eine Aenderung seines Charakters, so dass also gewissermassen eine Geschwulstbildung innerhalb der Geschwulst stattfindet.

Einen für uns wichtigen Fall beschreibt Gassert in seiner Arbeit über „Ein Adenom und Carcinom derselben Mamma“. Ich kann mich auf die mikroskopischen Ergebnisse beschränken, da es sich bloss darum handelt, die verschiedenen Uebergangsbilder zu studieren. In einer Reihe von Präparaten findet sich das Bild der Hypertrophia vera resp. lactans. Aber gegenüber dem Befund bei der Mamma lactans ist die Läppchenstruktur bedeutend unregelmässiger; die Läppchen sind von verschiedenster Grösse und Form, sowie in viel grösserer Unordnung in das Bindegewebe eingelagert. Es fehlt auch manchen Drüsenbezirken die bindegewebige Hülle. Alle diese von Gassert als sprossende Drüsen aufgefassten Gebilde sind von einer feinen kernhaltigen Membrana propria eingeschlossen. An verschiedenen Stellen tritt das Phaenomen der Erweiterung der neugebildeten Drüsenräume hervor, an andern zeigen sich umfangreiche Knoten zusammengeflossener benachbarter Gruppen von acinösen Bildungen. Zum Teil finden sich Bilder, die an Struma colloides erinnern. Wir haben bis jetzt eine continuierliche Reihe von Bildern, wie sie bei der Mamma lactans vorkommen, bis zu denen des richtigen Fibroadenoms. Es folgen die Cystenbildungen mit einer Unmasse von Papillen und die adenomatösen Bezirke mit mehrschichtigem Belag von polymorphen Epithelzellen und mit Auftürmung des Epithels zu Papillen, welche teils des bindegewebigen Grundstockes entbehren, teils mit einem solchen versehen sind und ihre Entstehung aus confluierten, benachbarten Drüsenräumen anzeigen. Ein weiterer Schritt führt uns zum Bild des papillären Cystoms und des Adencarcinoms, und eine letzte Reihe zeigt das Bild des Adenocarcinoms mehr und mehr verwischt,

indem ein Lumen fehlt und sich solide Epithelnester von polymorphen Krebszellen innerhalb der Spalten des Bindegewebes nachweisen lassen.

Es frägt sich nun, ob das Neoplasma die geschilderten „Stadien“ alle durchlaufen hat, und nach Gassert geben die Präparate keinen Anhaltspunkt zur strikten Widerlegung der Auffassung, dass die carcinomatöse Neubildung aus der adenomatösen sich herausentwickelt haben möchte, etwa in der Weise, dass nach Durchbruch der Membrana propria und Einbruch des Epithels in die Spalten des Bindegewebes die Hemmung für ein schrankenloses Wachstum der Epithelzellen weggefallen wäre. Gassert hält aber die Auffassung für sachgemässer, dass wir zwei verschiedene, selbständige Wachstumsprozesse für den betreffenden Tumor annehmen, auf der einen Seite die adenomatösen Wucherungen, auf der andern Seite die krebsigen Wucherungen, durch das Auftreten mehrschichtiger Zellreihen von unregelmässiger Ausgestaltung der einzelnen Elemente durch Faltenbildung des Epithels und durch Bildung solider Zellnester charakterisiert. Der Fall demonstriert aber deutlich, dass die Abgrenzung der verschiedenen Wucherungen eine künstliche ist und nach der Auffassung des Einzelnen variiert.

Es würde mich zu weit führen, den Zusammenhang der cystischen Bildungen in der Mamma mit dem Carcinom auszuführen. Es gehört dieser Gegenstand auch nicht in den Rahmen der vorliegenden Arbeit und deshalb begnüge ich mich mit der Angabe, dass die Arbeiten von Sasse „Ueber Cysten und cystische Tumoren der Mamma“ und von Wolff „Beiträge zur Kenntnis der Tumoren der Mamma, insbesondere des Cystadenoms und der mehrfachen Geschwülste in einer

Brustdrüse", ganz analoge Resultate wie die zuvor besprochenen ergeben.

Wir sind im Verlaufe der letzten Auseinandersetzungen wiederholt Uebergangsbildern begegnet, wie sie uns schon bei der Frage der Histogenese des Carcinoms beschäftigten, und es handelt sich nun darum, dieselben auf ihren Wert zu prüfen. Man steht nämlich neuerdings den Uebergangsbildern sehr skeptisch gegenüber, indem Autoren wie Borst und Henke an deren Beweiskraft zweifeln. Borst hegt die Vermutung, dass es sich in manchen Fällen von sog. krebsiger Entartung eines ausgereiften, bis dahin gutartigen Tumors darum handelt, dass innerhalb der typischen Geschwulst wucherungsfähige, unentwickelte Epithelkeime eingeschlossen sind, die vielleicht schon zur Zeit der ersten Anlage der typischen Geschwulst entstanden oder bei dem Wachstum der letztern erst gebildet wurden, und es liegt ihm hauptsächlich daran, darauf hinzuweisen, dass das Epithel wahrscheinlich primär ein anderes ist als normales Epithel, und dass es in den Papillomen und Adenomen nicht erst krebsige Eigenschaften aquiriert, „krebsig entartet." Henke schliesst sich in dieser Beziehung Bort an. Nach Ribbert handelt es sich in solchen Fällen darum, dass die Geschwulst schon vorher die Fähigkeit zu schnellerer Proliferation in sich trug, sie aber erst auf besondere Veranlassung hin zum Ausdrucke brachte. Nach seiner Auffassung sind ja die Krebszellen gewöhnliche Körperzellen, die bloss unter andere Lebensbedingungen gestellt sind. Hier setzt eben die Ribbertsche Theorie ein, wonach die Tumoren also erst bei der Keimesisolierung angelegt sind. „Mangel an innerer Organisation ist die wichtigste Grundlage der Geschwulstentwicklung aus ausgeschalteten

Keimen. Ist der Mangel kein durchgreifender, so entsteht (abgesehen von der Beschaffenheit des isolierten Keimes) ein gutartiger, im andern Falle ein bösartiger Tumor. Auch die malignen Neubildungen sind also von Anfang an, d. h. sogleich nach eingetretener Ausschaltung, als solche angelegt.“ Wenn wir nun diese theoretischen Gedanken auf die praktischen Tatsachen übertragen, so ist uns gleich der Weg eines direkten Beweises abgeschlossen, da wir nur „aus toten Bildern Schlüsse ziehen“ können. Auch der bei den histogenetischen Studien eingeschlagene Weg, nach einer Spezificität der Krebszellen zu suchen, ist bis heute ohne Erfolg begangen worden, indem es trotz der feinsten mikroskopischen Untersuchungen nicht gelungen ist, eine solche aufzufinden. Damit gewinnt das Studium der Uebergangsbilder an Bedeutung und aus diesem Grunde räumte ich denselben einen grösseren Platz ein. Für die histologische Beurteilung spitzt sich die Frage darauf zu, ob nicht eine Zelle die Fähigkeit der Tumorbildung in sich tragen könne, trotzdem sie sich uns anscheinend normal repräsentiert, und ist dies der Fall, dann haben wir ein noch grösseres Recht, uns auf die Beweiskraft von Uebergangsbildern zu stützen. Ausser dem Studium der Uebergangsbilder ist es noch eine theoretische Erwägung, die mich zu dieser Annahme führt, indem die betreffende „Krebszelle“ doch ursprünglich von einer Zelle stammt, die bis zu einem gewissen Zeitpunkte der embryonalen oder weitern Entwicklung in normalem Verbande eingegliedert war und erst von diesem Zeitpunkte an den biologischen Charakter allmählich änderte. Damit lässt sich auch gut die Annahme derjenigen Autoren verbinden, welche annehmen, dass die Tumorzellen bei ihrer ersten Anlage

die Fähigkeit des benignen oder malignen Wachstums in sich tragen. Was noch die biologische Zellveränderung anbelangt, so gibt sie Ribbert nach meiner Meinung selbst zu, wenn er sagt, „das Epithel verliert seine funktionelle Beschaffenheit und erfährt eine Rückbildung,“ trotzdem er an anderer Stelle behauptet, die Tumorzellen unterscheiden sich biologisch „nicht wesentlich“ von den normalen Zellen. Ob die biologische Zellveränderung eine primäre ist, die nach manchen Autoren das Geschwulstwachstum einleitet, oder ob es sich im Sinne der Ribbertschen Auffassung bloss um eine sekundäre handelt, will ich nicht entscheiden. Es scheint mir aber auf jeden Fall, dass eine solche Veränderung im Sinne der Hansemannschen Anaplasie eine vorherige zu geringe Entdifferenzierung gar nicht ausschliesst, wie aus den Disputen über diesen Punkt hervorzugehen scheint.

Die Kompliziertheit der Verhältnisse bei der Geschwulstbildung und vor allem die verschiedenartige Entstehung führt uns zu der Annahme, die Henke ausspricht, „dass es wohl gar nicht so unwahrscheinlich ist, dass die Geschwulstbildung nicht einheitlicher Natur ist. Für einen Teil muss ein wesentlicher ursächlicher Konnex mit embryonalen Wachstumsanomalien angenommen werden; für andere gilt die Ribbertsche Hypothese, dass chronisch entzündliche Zustände eine Prädisposition spez. für die Entstehung eines Carcinoms geben, aber mehr als eine Prädisposition zur Geschwulstbildung kann dies nicht bedeuten; denn unendlich viele chronische Geschwüre führen niemals zu Carcinom, sogar dann nicht, wenn an ihren Rändern, z. B. in der Haut, Ansätze zur Wucherung (sog. atypische Epithelwucherungen) sich finden. Eine uns

bis jetzt völlig unbekannte Noxe oder den Zellen immanente Eigenschaften, die unsern feinsten chemischen Reaktionen, den stärksten Vergrösserungen unserer Mikroskope sich entziehen, müssen hinzukommen, ehe eine Geschwulst entsteht.“

Die vorhergehenden theoretischen Erörterungen, auf die wir zur Vervollständigung der histogenetischen Ausführungen auch eingehen mussten, wurden so kurz als möglich gehalten, um uns wenigstens zu zeigen, wie vielseitig die Frage der Histogenese gelöst werden muss.

Wir sind im Verlauf der erwähnten und zum Teil ausführlicher beschriebenen Fälle bereits wiederholt auf „atypische Epithelwucherungen“ zu sprechen gekommen, und wenn ich diesem Punkte vor Besprechung meines selbst untersuchten Falles noch einen besondern Platz einreihe, so geschieht es deshalb, weil Borst in einer Arbeit „Ueber atypische Epithelwucherung und Krebs“ Bilder beschrieben hat, die mit den in meinem Falle vorgefundenen vollständig übereinstimmen; zudem bespricht er die Differenzialdiagnose zwischen atypischen Epithelwucherungen und Krebs eingehend. Borst geht von der Frage aus, ob es spezifisch krebsige morphologische Epithelveränderungen gibt, aus denen man einen Krebs diagnosticieren könnte, in einem Stadium, in welchem von einem Durchbruch der physiologischen Gewebsgrenzen noch gar nicht die Rede ist. Seine Untersuchungen beziehen sich auf das Drüsenepithel. Indem ich im allgemeinen seiner Darstellung folge, erwähne ich einleitend, dass er bei Untersuchungen über die verschiedenartigen Metamorphosen, die sich an den Epithelien bei regenerativen, entzündlichen und hyperplastischen Wucherungen abspielen, und dem Vergleiche mit sicher

krebsigen Metamorphosen zur Ueberzeugung gekommen ist, dass viele histologische Bilder im Sinne einer beginnenden krebsigen Umwandlung von Epithelgebilden gedeutet werden, die nichts mit Krebs zu tun haben. Dies gilt besonders für die Beschreibung von Veränderungen der epithelialen Parenchyme bei schon bestehendem Krebs, in dessen nächster oder weiterer Umgebung. Hier kommen in erster Linie die neuerdings besonders von Ribbert hervorgehobenen sekundären Verbindungen von krebsigem und normalem Epithel in Betracht. Borst betont die Häufigkeit dieser Verbindungen bei Krebsen drüsiger Organe, indem das intracanaliculäre Wachstum des Carcinoms, die Verbreitung von Krebszellen in den Schläuchen der befallenen Organe und der dabei sich vollziehende Ersatz des normalen Epithels durch krebsiges eine viel grössere Rolle spiele, als man im allgemeinen annehme. Ferner kommen in den von Krebs befallenen Organen und Organbezirken produktive Prozesse am restierenden Parenchym vor, die teils als entzündliche, hyperplastische Wucherungen anzusehen sind, teils in das Gebiet der vikariierenden Hyperthrophie und der Regeneration gehören. Oft genug werden dabei sehr atypische Produktionen beobachtet.

Borst beantwortet zuerst die Frage, ob aus einer Mehrschichtigkeit eines normaler Weise einschichtigen Epithels an und für sich ein berechtigter Schluss auf Neigung zu maligner Entartung gezogen werden kann, mit nein, da solche Atypien, bis zu soliden unregelmässigen Sprossbildungen nicht nur neben Carcinompartien, sondern auch bei Mastitis und Hyperplasie der Mamma vorkommen. Zweitens ist das Fehlen der Membrana propria an sich nicht ausschlaggebend; denn Borst zeigt in Bildern von Tuberculose der Mamma

Stellen von wenigstens teilweise soliden Epithelzellsträngen, mit in die Drüsen eingewanderten Leucocyten und stellenweise fehlender Membrana propria. Nebenbei erwähne ich, dass Wolff das frühzeitige Schwinden der Tunicae propriae bei cystischen Bildungen in der Mamma betont, indem sie sehr bald nach dem Beginn der Wucherung nicht mehr nachweisbar sind. An dritter Stelle wendet sich Borst zu den Gestaltsveränderungen der Epithelzellen. Er weist einen Fall von einem gewöhnlichen tubulösen Adenom vor, das weniger die Mehrschichtigkeit als vielmehr die eigenartigen Gestaltsveränderungen der Zellen zeigt, indem die Drüsenlumina stark erweitert sind, die Drüsenzellen vergrössert, abgerundet, buckelartig ins Lumen vorspringend, birnförmig und zum Teil in Ablösung begriffen; manche auch völlig abgelöst; feinkörnige Fettinfiltration. Aehnliche Veränderungen hat Borst auch bei Mastitis und an restierenden Mammaläppchen bei Carcinominfiltration gesehen. Es handelt sich nach seiner Meinung um eine mit Erweiterung der Lumina einhergehende katarrhalische Desquamation des Epithels. Manche Formen der Mastitis (auch tuberculöse) zeigen diese Veränderung sehr ausgebreitet. Die Epithelien sind dabei vergrössert, ganz polymorph, oft auch unregelmässig mehrgeschichtet und werden in Masse in die cystisch erweiterten Lumina abgestossen (Mastitis cystica); es können dadurch an Krebs erinnernde Bilder entstehen.

Im Folgenden behandelt Borst die Fibroadenome, deren Bilder einerseits zeigen sollen, wie manche dieser Geschwülste trotz Mehrschichtigkeit des Epithels und trotz ausgedehnter Epithelpapillenbildungen klinisch und anatomisch durchaus benignen Charakter haben

können, wie aber andererseits Epithelveränderungen in diesen Tumoren zu beobachten sind, die zwar ebenfalls nichts anderes als unregelmässige Aufschichtungen von Epithel auf der Membrana propria darstellen, die man aber im Sinne einer völligen Entgleisung des Wachstums auffassen muss. Ich hebe hervor, dass Borst reichliche rein epitheliale Bildungen bei stark geschichtetem Epithel einmal in einer Geschwulst der Mamma beobachtete, die sich klinisch und grob anatomisch ganz wie ein gewöhnliches Fibroadenom verhielt. Er macht auf die grosse Gleichmässigkeit in der Ausbildung der die mehrschichtigen Beläge und die Epithelpapillen bildenden Zellen, insbesondere auf die gleichmässige Ausgestaltung der Kerne aufmerksam. Darauf beschreibt er die Veränderungen im „Fibrocystadenom einer Milchdrüse“. Im Gegensatz zu dem gewöhnlichen Epithelbesatz der Schläuche und Cysten fand er an einer Stelle dieser Geschwulst ganz fremdartige Drüsenbildungen. Das Epithel ist zwar einschichtig, aber ganz und gar verschieden von dem Epithel der übrigen Drüsen; die Zellen sind auffallend gross, im ganzen cylindrisch, aber doch ziemlich unregelmässig und mit kolbigen Anschwellungen versehen, da und dort scheinen sich kugelige, periphere Teile von den Zellen abzuschnüren. Das Protoplasma der Zellen ist sehr reichlich entwickelt und hat eine völlig andere Struktur wie das der übrigen Zellen; es ist dicht, kompakt, fast homogen. Bemerkenswert ist, dass in der Grösse der Kerne einige Verschiedenheiten bestehen. Borst fand noch einigemale in andern Fällen von Fibroadenom der Mamma an umschriebenen Stellen die beschriebenen Gebilde. Er suchte nun in einer grossen Reihe von Fibroadenomen der Mamma weitere Entwicklungs-

stufen dieser sonderbaren Epithelien zu entdecken. In einem weitern Falle von „Adenoma mammae mit krebsiger Entartung“ traf er nun auf epitheliale Wucherungen, die er geneigt ist, im Sinne einer Fortentwicklung der fraglichen Gebilde in der Linie des Carcinoms aufzufassen. Dieses Adenom hatte zunächst durchschnittlich Schläuche mit einem hochcylindrischen, zum Teil mehrschichtigen Epithel. Daneben fanden sich aber Drüsen und Cystchen mit einem Epithelbesatz, „wo jeder einigermassen Erfahrene sagen wird, das ist Krebs.“ Die Epithelien sind bedeutend vergrössert, einige sind hochcylindrisch, andere zeigen kolbige Auftreibungen, wieder andere sind polymorph. Dem entsprechend findet sich bald einschichtiges oder mehrschichtiges cylindrisches Epithel, bald ein ganz unregelmässig aufgetürmtes polymorphes Epithel; an manchen Stellen sieht man auch eine förmlich arkadenartige Aufschichtung des Epithels. Das Protoplasma der Epithelzellen ist sehr dicht, aber nicht so homogen wie in den fremdartigen Zellen des erstbeschriebenen Falles, sondern körnig. Die feinere Struktur des Protoplasmas weicht wesentlich von derjenigen der übrigen Cylinderzellen ab; vielfach scheinen Zellgrenzen nicht zu bestehen und die benachbarten Elemente mit ihren Protoplasmaleibern zusammenzufliessen. Von grosser Bedeutung scheinen Borst ferner die Kernveränderungen zu sein, indem diese vor allem sehr verschiedene Grösse haben, bis zu förmlichen Riesenkernen. Daneben finden sich kleinere, aber im Durchschnitt sind die Kerne grösser als in den typischen Schläuchen der Geschwulst. Der Chromatinreichtum sowie die Struktur der Kerne zeigt ebenfalls nicht nur Differenzen gegenüber den Kernen der Zellen in den übrigen Adenomschläuchen, sondern

es besteht auch innerhalb der ganz atypischen Wucherungen grosse Willkür und Regellosigkeit in dieser Beziehung. Der Chromatingehalt ist durchschnittlich grösser als in den übrigen Zellkernen. Den Beweis, dass hier sicher „Krebs“ vorliegt, — obwohl die betreffende Geschwulst abgekapselt in der Mamma lag — sieht Borst darin, dass man innerhalb eines und desselben Drüsenraumes die typischen und atypischen Strukturen nebeneinander findet; die carcinomatöse Epithelmasse türmt sich wieder in eigenartigen Arkaden auf und lässt zwischen sich viele rundliche Lücken frei. Ich schliesse die interessanten Ausführungen von Borst, indem ich seine Folgerungen citiere: „Für die Frage nach den primären carcinomatösen Epithelveränderungen an Drüsen hat sich das Resultat ergeben, dass weder Gestaltsveränderungen der Epithelzellen, noch die Bildung mehrschichtiger Epithelbeläge, noch ungeordnete Aufschichtung der Epithelzellen, noch solide Ausfällungen der Drüsenlumina mit gewucherten Epithelien, bezw. Bildung solider sprossenartiger Fortsätze der Drüsen, noch solide Epithelformationen irgendwelcher Art überhaupt — sogar die Membrana propria kann bei allen diesen Veränderungen fehlen, bezw. aufgelöst sein — an sich unbedingt für carcinomatös gelten können. Derartige Veränderungen kommen vielmehr auch bei regenerativen, entzündlichen und hyperplastischen Produktionen vor; sie gehören in die Kategorie der sog. atypischen Epithelwucherungen, wie sie für das Deckepithel bereits länger bekannt und auch vielfach beschrieben sind. Aber ein Moment scheint — wenigstens nach meinen bisherigen Untersuchungen — bei diesen harmlosen atypischen Wucherungen nicht in der Weise ausgebildet zu sein wie bei den sicher krebsigen Pro-

duktionen: Die Willkür in der individualistischen Ausgestaltung der producierten Zellen, die sich in der oft weitgehenden und wechselvollen Abweichung der Kern- und Protoplasmastrukturen kundgibt. Das ist ein Moment, welches in zweifelhaften Fällen für die Diagnose eines beginnenden Krebses meiner Ansicht nach von grösster Wichtigkeit ist; insbesondere lege ich auf die wechselvolle Ausbildung der Kerne nach Grösse, Chromatingehalt und Struktur grossen Wert. Es braucht das Epithel gar nicht mehrschichtig oder unregelmässig angeordnet zu sein, es brauchen keine soliden Epithelwucherungen nachgewiesen zu werden, und es besteht trotzdem Carcinom, wenn sich nur zeigen lässt, dass jene Willkür in der Morphologie der einzelnen producierten Elemente, jene Verwilderung in der Form herrscht, von der vorher die Rede war. Ich bemerke schliesslich, dass ich hier nur primäre und produktive Epithelveränderungen im Auge habe; sekundäre Metamorphosen, bezw. solche der regressiven Reihe (Hyperchromatose, Chromatolyse, Pyknose etc.), können manchmal eine entfernte Aehnlichkeit mit den hier für die Diagnose eines beginnenden Carcinoms wichtig erklärten morphologischen Veränderungen haben; jedoch lassen sich Irrtümer bei eingehender mikroskopischer Analyse in der Regel leicht vermeiden. Ich gehe nun nicht so weit, die beschriebenen Epithelmetamorphosen als absolut spezifisch für Carcinom zu proklamieren. Zu einer derartigen Behauptung sind noch weitere und ausgedehntere Untersuchungen nötig. Jedoch behaupte ich, dass eine Berücksichtigung der von mir hervorgehobenen Punkte in fraglichen Fällen die Entscheidung, ob Krebs, ob nicht, wesentlich fördern kann.“

Im Weitern kommt schon Wohlsecker in seiner Arbeit „Ueber einen Fall von Adenofibroma peri — et intracanaliculare obliterans mammae“ besonders auf die uns interessierenden atypischen Epithelwucherungen im derben, abgekapselten Adenofibrom zu sprechen, wo er sagt: „Es wäre noch nachzutragen, dass in einigen Drüsenräumen grössern Kalibers eine Umbildung des Epithels zu hochcylindrischen, hie und da mehrfach geschichteten Zellagern statt hat, wobei von den Zellen eigentümliche colloide Kugeln produciert werden. Diese eigentümliche durchaus atypische Epithelsorte, die sich durch den länglichen, bläschenförmigen Kern mit starken Kernkörperchen und durch beträchtliche Entwicklung des Protoplasmas von dem übrigen Epithel auf den ersten Blick auszeichnet, kommt gelegentlich in ein und derselben Cyste continuierlich neben dem regulären, dunkelgefärbten, kleinen kubischen Epithel vor. Ob hier sich eine Entdifferenzierung des Drüsenepithels anbahnt, die später die vielfach behauptete carcinomatöse Entartung des Fibroadenoms besorgt, vermag ich nicht zu entscheiden; auf alle Fälle ist die Transformation interessant, vor allem durch die Produktion von kolloiden Kugeln.“

Zur Differenzialdiagnose zwischen atypischer Epithelwucherung und Krebs äussert sich Henke folgendermassen: „Aber wirklich ganz spezifisch durchgreifende Unterschiede, ausser dem quantitativen Grade des Tiefenwachstums, haben auch die feinsten Untersuchungen der neueren Zeit nicht aufzufinden vermocht. Der massgebende Gesichtspunkt für die Unterscheidung der harmlosen atypischen Epithelwucherungen, auf die wir im Einzelnen noch zurückkommen werden, vom wirklichen Carcinom muss, wie

überhaupt, das progressive Vordringen der epithelialen Züge in die tiefern Gewebsschichten bleiben.“

Zur Ergänzung dieser Differenzialdiagnose führe ich schliesslich noch den betreffenden Passus aus „Lubarsch und Ostertag“ an: „Es ist also geboten, bei der Deutung von atypischen Wucherungen gutartiger Tumoren oder normaler Organe grosse Vorsicht an den Tag zu legen. Besonders Adenome zeigen in dieser Beziehung leicht Täuschungsbilder. Tietze fand in 25% aller von ihm untersuchten Brustdrüsen älterer Frauen mikroskopische Veränderungen, die an Cystadenom erinnerten. Das Drüsengewebe war vermehrt; im Schnitte wurden runde Hohlräume mit starker Epithelschicht getroffen und ins Lumen vorspringende Epithelleisten beobachtet. Uebrigens sah Tietze solche Stellen auch in carcinomatösen Brustdrüsen, entfernt von Tumor, so dass er die Frage streift, ob Beziehungen zum Carcinom vorliegen. Da aber diese Veränderungen niemals bei jungen Individuen gefunden werden, neigt er dazu, sie als Alterserscheinungen zu deuten. Inwieweit nun die Drüsenepithelveränderungen des Mammagewebes als normal zu betrachten sind, hat Merkens erörtert. Er hat bei normaler Mamma bisweilen geschichtetes Epithel gefunden, ohne dass irgend eine pathologische Veränderung vorlag. Weiterhin kann auch die Membrana propria fehlen oder sie kann faserige Struktur mit glatten, langgestreckten Kernen zeigen. Als abnorm ist aber die Wucherung der Zellen nach innen mit gegebenen Falls eintretendem sekundärem Zerfall zu betrachten, ferner Papillenbildung, Ausbuchtungen nach aussen. Jede solche Wucherung ist auf Carcinom verdächtig.“ Wir werden bei der Betrachtung unseres Falles auf die verschiedenen differenzialdiagnostischen

Momente einzugehen haben, die speziell das beginnende Carcinom betreffen. Wenn ich im allgemeinen die meinen Fall berührenden Themata aus der Pathologie der Brustdrüse ziemlich ausführlich behandelt habe, so geschah es bloss, um der Beurteilung meines selbst untersuchten Falles die richtige Stütze zu bieten.

Ich gehe nun zum Falle über, den mir Herr Prof. Dr. Paul Ernst zur Untersuchung überwiesen hat. Einleitend bemerke ich, dass nicht etwa eine Identität mit den von Borst geschilderten Fällen besteht, sondern dass sich hier noch weitere Merkwürdigkeiten und Combinationen zeigen, weshalb die Publikation gerechtfertigt sein wird.

Anamnese:

Die Mutter der Patientin ist vor einigen Jahren im Alter von ca. 60 Jahren an Pneumonie gestorben. Der Vater lebt, ca. 70 Jahre alt, in sehr guter Gesundheit und grosser Rüstigkeit. Herr Dr. Hauser hat letzterm vor ca. drei Jahren einen Cancroid-verdächtigen Tumor der linken Brustgegend exstirpiert; dieser Tumor war aus einer Warze entstanden, die schon 20 oder mehr Jahre bestanden hatte, auf einmal aber rasch sich vergrösserte und Neigung zu Ulceration zeigte; ganz glatte Heilung, kein Recidiv.

Die Patientin selbst, eine Frau von 39 Jahren, litt in ihrer Kindheit öfters an Halsentzündung, sonst aber war sie stets gesund. Sie hat dreimal geboren: 1892, 1893, 1903; gestillt hat sie nie; bei der ersten und dritten Geburt sei nicht viel Milch vorhanden gewesen, wohl aber bei der zweiten; sie sei unter Umschlägen ohne weitere Störung zurückgegangen; Mastitis hat nie bestanden.

Den Beginn ihres Leidens führt Pat. auf das Jahr 1901 oder 1902 zurück: eines Tages habe sie beim

Fensterreinigen bei stark gestrecktem Arm plötzlich einen heftigen Schmerz in der linken Brust verspürt, so stark, dass sie mit ihrer Arbeit aussetzen musste; sie schrieb die Ursache dieses Schmerzes dem Umstand zu, dass sie ein zu enges Kleid mit zu engen Aermeln bei der Arbeit trug; sie liess in der Folge dieses Kleid umändern. An der Brust war nichts zu bemerken, vor allem keine Geschwulst. Die Schmerzen traten aber von jener Zeit an immer und immer wieder spontan auf, während bei Druck auf die Brust gar kein Schmerz auftrat; hie und da blieben die Schmerzen auch für einige Zeit aus. Bei strengerer Arbeit, besonders wenn diese mit Strecken des Armes verbunden war, trat rasche Ermüdung und Zunahme der Schmerzen ziemlich regelmässig ein. 1902 war Pat. zweimal bei Hrn. Dr. Egli-Sinclair, der keine Geschwulst konstatieren konnte, auch keine Druckempfindlichkeit. Gleichfalls im Jahre 1902 kam Pat. in die Behandlung von Hrn. Dr. Hauser wegen Schmerzen in den Fingern der linken Hand ausstrahlend in den ganzen Arm; Herr Dr. Hauser stellte die Diagnose auf Rheumatismus der Fingergelenke (einige Gelenke erschienen aufgetrieben) und verordnete Massage; diese Schmerzen sind denn auch relativ bald ganz verschwunden und nie mehr aufgetreten. Von den Schmerzen in der linken Brust hat Pat. damals nichts gesagt. Erst im Jahre 1904 hat sie auf einmal die Geschwulst in der linken Mamma bemerkt; sie consultierte Hrn. Dr. Hauser, der trotz genauer Beobachtung nie ein Wachstum wahrnehmen konnte; schon bei der ersten Untersuchung hatte der Tumor die gleiche Grösse wie zur Zeit der Operation. Im Sommer 1906 wurde Pat. durch eine deutliche Zunahme der Schmerzen beunruhigt; diese wurden constant und traten ganz besonders auch

des Nachts auf, während früher nur höchst selten nachts Schmerzen gefühlt worden waren. Wegen dieser Zunahme der Schmerzen hat dann Hr. Dr. Hauser die Vornahme der Operation veranlasst, obschon, wie gesagt, auch jetzt noch keine Vergrösserung des Tumors konstatiert werden konnte.

Die Patientin trat am 21. Juni 1906 in die Privatklinik von Herrn Dr. Häberlin ein, wo am 22. Juni die Operation vorgenommen wurde.

Status:

In den beiden untern Quadranten der linken Mamma ca. kleinapfelgrosser, scharfbegrenzter, auf der Unterlage verschieblicher, teils derber, teils harter Tumor. In der linken Achselhöhle eine grossbohnengrosse Drüse von gleicher Beschaffenheit, daneben einige kleinere. Auch in der rechten Achselhöhle einige Drüsen mehr oder minder deutlich fühlbar.

Operation: Ovalärschnitt der Haut. Exstirpation der ganzen Mamma und des Knotens, der auf dem Durchschnitt blassrosa, gefeldert einige weissliche (verdächtig aussehende) Einlagerungen aufweist. Ausräumung der linken Axilla und sämtlicher Drüsen. Naht des Hautschnittes und Drainage in die Seite. — Glatter Heilungsverlauf mit normalem Verhalten von Puls und Temperatur, so dass Pat. am 6. Juli 1906 entlassen werden kann.

Der Bericht, der am 6. Juli Hrn. Dr. Häberlin aus dem hiesigen pathologischen Institut zukam, wo die mikroskopische Untersuchung vorgenommen wurde, lautete:

„Es handelt sich um ein Fibroadenoma mammae. Es sind jedoch einige kleine auf Carcinom verdächtige Stellen daneben vorhanden. Drüsen frei von Geschwulst.“

Seither ist Pat. unter strenger Kontrolle des behandelnden Arztes, Hrn. Dr. Hauser, der mir am 11. Dezember 1906 wieder ausführlichen Bericht über das Allgemeinbefinden und den Lokalstatus der betreffenden Patientin erstattete. Danach ist Pat. am 15. November 1906 wieder in seiner Sprechstunde gewesen und hat sich über Schmerzen im linken Oberarm beklagt, sowie über einen kleinen Tumor der rechten Brust. Hr. Dr. Hauser hat Pat. gründlich untersucht: Die Narbe der linken Brustseite ist sehr schön; nur da, wo der Drain gelegen hatte, besteht eine kleine Unebenheit der sonst idealen Narbe, ein kleinstecknadelkopfgrosses Knötchen, das aber nicht als Recidiv angesprochen werden kann. Die linke Axilla ist ganz in Ordnung. Der linke Triceps ist bei stärkeren Bewegungen schmerzhaft, objektiv lässt sich jedoch gar nichts nachweisen.

Dagegen ist in der rechten Mamma, etwas unterhalb der Mammilla, ein stecknadelkopfgrosser, harter, etwas schmerzhafter Tumor, den Pat. erst seit einigen Tagen bemerkt hat, da sie sich sehr aufmerksam kontrolliert. In der rechten Axilla keine Drüsen, doch ist eine unbestimmte Resistenz, vielleicht nur das axilläre Bindegewebe etc., zu fühlen; es fällt dies vielleicht nur deshalb auf, weil eben die linke Axilla ganz leer ist. Der Befund in der rechten Mamma ist Herrn Dr. Hauser sehr verdächtig, da die Möglichkeit naheliegt, dass da ein gleicher Tumor wie seinerzeit in der linken sich entwickelt.

Auf sofortigen Bericht an Herrn Dr. Häberlin wurde Pat. zur eventuellen Operation in die Privatklinik Hrn. Dr. Häberlins bestellt, wozu sie sich aber einstweilen nicht entschliessen kann. Ich bin also nicht im Falle, diesen fraglichen zweiten Tumor zu untersuchen, so

sehr es in Hinsicht auf den ersten Tumor von Interesse wäre. Dagegen möchte ich hervorheben, dass in der Narbe des operierten Tumors im Verlauf eines halben Jahres kein Recidiv aufgetreten ist und dass die linke Achselhöhe sich ebenfalls frei von jeglichem Tumor findet. Uebrigens sehe ich natürlich in dem günstigen Verlauf auf der linken Seite bis jetzt nicht etwa einen sichern prognostischen Anhaltspunkt.

Makroskopische Beschreibung.

Da ich die Geschwulst schon in Formalin gehärtet und in eine Anzahl Stücke zerschnitten bekam, so verweise ich auf obigen Status. Die einzelnen Stücke sind derb knollig, gegen das umgebende Fettgewebe teils scharf abgesetzt, teils mit unscharfen Grenzen in letzteres übergehend. Ihre glatte Schnittfläche ist im ganzen von ziemlich gleichmässiger, schmutzigweisser Farbe. An verschiedenen Stellen tritt eine fleckige Zeichnung hervor, indem rundliche und streifenförmige, reinweisse Züge eingelagert sind, im Durchmesser von 1—6 mm. An anderen Stellen ist eine gelbliche Sprenkelung zu sehen. Ferner zeigen sich noch zerstreut etwas dunklere, unregelmässig verzweigte Züge von 2—3 mm im Durchmesser. An keinem Stücke sind makroskopisch Cysten oder Spalträume ohne weiteres zu entdecken. Dagegen zeigen sich beim Aufbiegen der Schnittfläche an einigen Stellen verzweigte Spalträume, die den blättrigen Bau der betreffenden Partien anzeigen. Der grösste dieser Abschnitte von rundlicher Form misst 6 mm im Durchmesser. Das aus der Achselhöhle ausgeräumte Gewebe besteht zum grössten Teil aus durchblutetem fettreichem Bindegewebe und enthält nur einige wenige Lymphdrüsen von ca. Linsengrösse, die etwas derb

anzufühlen sind und auf dem Durchschnitt homogen-grauweiss aussehen.

Das Tumormaterial wurde teils in Paraffin, teils in Celloidin eingebettet, die Drüsen sämtlich in Paraffin. Zur Färbung der mikroskopischen Schnitte benützte ich hauptsächlich die Doppelfärbung nach van Gieson, d. h. Vorfärbung mit Haematoxylin und zur Differenzierung und gleichzeitigen Gegenfärbung die Mischung von Pikrinsäure und Säurefuchsin.

Der mikroskopischen Beschreibung sende ich eine kurze Schilderung der Lupenvergrösserung voraus. An den gefärbten Schnitten zeigt sich ein sehr wechselndes Bild nicht nur in verschiedenen Partien des Tumors, sondern in jedem einzelnen Präparate. Die Abgrenzung des Tumors gegen das umgebende Fettgewebe ist zum Teil scharf, an vielen Stellen verlieren sich die als Flecken und Streifen erscheinenden Tumorpartien allmählich im Fettgewebe. Auch das Innere ist von hellen Lücken mit reticulärem Bau in mannigfachster Weise durchsetzt. Davon sind überall scharf getrennt kreisförmige cystische Gebilde. Das gelb bis rot gefärbte Stroma ist im allgemeinen von streifigem Bau, zeigt aber verschiedene Uebergänge bis zum ausgesprochen gallertig erscheinenden, das sich durch homogene, blassblaue bis violette rundliche Bezirke kennzeichnet. Die dunkeln, blauviolett bis braun aussehenden Parenchymkörper variieren zwischen ziemlich regelmässigen acinösen Bildungen mit Hauptgang und traubenförmig angeordneten Endbläschen einerseits und regellosen Zügen und Haufen anderseits; bei letztern finden wir wieder scharf gegen das Stroma abgegrenzte kompakte oder siebartig durchlöcherte Partien und daneben in grosser Zahl ganz diffus in die Umgebung übergehende Gruppen. Wie

schon angedeutet haben wir neben den kompakten Drüsenkörpern an vielen Stellen Cysten und zwar von eben sichtbarer Grösse bis zu mehreren Millimetern im Durchmesser. An einigen Stellen sind schon bei dieser Vergrösserung papillenartige Vorsprünge in die cystischen Lumina hinein wahrzunehmen. Letztere sind zum Teil von einer homogen aussehenden gelben Masse ausgefüllt. Besondere Erwähnung verdient eine siebartige Stelle von Stecknadelkopfgrösse und eiförmiger Gestalt, scharf gegen die Umgebung abgegrenzt und durch die blassgelbe Färbung vom umliegenden roten Bindegewebe sich abhebend. Die einzelnen Hohlräume derselben sind von abwechselnder Gestalt, mit Lupenvergrösserung eben sichtbar. Entsprechend den gallertigen Stromabezirken sehen wir bloss schmale, mehr oder weniger verzweigte Parenchymkörper, die sich teilweise als lange Spalten präsentieren. Das Centrum der zuletzt genannten Bezirke ist von glasig durchsichtigen, sich gegeneinander abplattenden kugeligen Gebilden eingenommen. An zwei Stellen sehen wir neben unregelmässig begrenzten, ungewöhnlich grossen Parenchymkörpern und zwischen letztere sich hineinerstreckende, siebartig erscheinende Partien von intensiv gelber Farbe. Was die Abgrenzung der verschieden gestalteten Parenchymkörper sowohl, als der ebenso variablen Stromabezirke unter sich anbelangt, so ist an manchen Stellen eine Felderung wahrzunehmen, während sonst diffuse Uebergänge bestehen.

Mikroskopische Untersuchung.

Ich habe jeweilen die schwächere Vergrösserung (Leitz Obj. 3, Oc. 3) der stärkeren vorausgeschickt und liess zum Teil noch die Untersuchung mit Oelimmersion folgen. Soweit es notwendig erscheint, bespreche ich die Ergebnisse der verschiedenen Ver-

grösserungen gesondert. Wir wenden uns zunächst der Beschreibung des Stromas zu und sehen auch bei starker Vergrösserung die teilweise unscharfe Begrenzung, indem der Uebergang zum umliegenden Fettgewebe in der Art allmählich hergestellt wird, dass die zwischen den Fettzellen liegenden spärlichen Bindegewebsteile gegen die Geschwulst zu an Breite zunehmen und schliesslich in ein kompaktes Gewebe übergehen. In letzterem tritt die variable Struktur deutlich hervor. Wir begegnen teils kernarmen welligen Zügen, die von wenigen Capillaren durchzogen sind und teils mehr oder weniger unregelmässige Adenomschläuche, teils nur vereinzelte atrophisch aussehende Acini und langgestreckte Züge von soliden Parenchymkörpern aufweisen. Bei stärkerer Vergrösserung erscheinen die für die Fibroblasten charakteristischen grossen, sehr blassen, ovalen bis spindelförmigen Kerne mit feinstem Kerngerüst, daneben gewöhnlich vereinzelt protoplasmareiche kugelige oder polygonale Zellen mit excentrisch gelegenem Kern von radförmiger Struktur. An vielen Stellen treffen wir ein ähnliches Verhalten des Stromas wie in der normalen ruhenden Mamma, indem eine zellreiche innere Zone von konzentrischem Bau die Drüsenbläschen umgibt, während nach aussen davon in ziemlich scharfer Abgrenzung sich fibröses Bindegewebe findet. Ich hebe aber hervor, dass sich nirgends normales Mammagewebe vorfindet, da die an letzteres erinnernden Bildungen mit Ausführungsgang und Alveolen stets mehr oder weniger unregelmässige Complexe darstellen; zudem sind sie kleiner und dichter gefügt. Im übrigen kommen alle Uebergänge vom fibrösen bis zum zellreichenStroma vor. Das wellige Bindegewebe geht an manchen Stellen direkt in Partien über, wo das faserreiche Stroma

in dicken Lagen konzentrisch um einfache oder gruppenförmige Alveolen und Drüsenschläuche geschichtet ist, so dass das Bild zustande kommt, das unter dem Namen Fibroma pericanaliculare beschrieben wird. Eine gewisse Abgrenzung eines solchen rundlichen Abschnittes ist dadurch gegeben, dass die Peripherie mit schmalen Zügen von Fettgewebe versehen ist. Letzteres ist auch sonst in mannigfachster Weise im sonst kompakten Tumorgewebe zu finden. An weitern Stellen bilden die vorwiegend fibrösen Partien ein buntes Durcheinander mit unregelmässigen Haufen von Epithelzellen, die sich ohne scharfe Grenze, teils in Form sich verzweigender Stränge im Stroma verlieren. Wieder andere Stellen, die den bei Lupenvergrösserung intensiv gelben Partien entsprechen, zeigen einen dem Haemangiom ähnlichen Bau; ein vorwiegend aus blutgefüllten Capillaren bestehender Bezirk setzt sich in unregelmässiger Weise zwischen die früher erwähnten ungewöhnlich grossen Parenchymkörper hinein fort; das Bild kompliziert sich noch dadurch, dass auch hier das Fettgewebe in Gruppen von wenigen Zellen eingesprengt ist. Weiter begegnen wir nun dem Gewebe, das schon makroskopisch ein gallertiges Aussehen hat. Die blauviolett gefärbte homogene Zwischensubstanz ist von einem feinsten Fasergewirr durchsetzt und enthält reichliche Capillaren und daneben spärliche Zellen, deren genauerer Bau bei starker Vergrösserung deutlich zu Tage tritt; es sind zum kleinern Teil sternförmig verzweigte Zellen, deren Ausläufer im Fasergewirr verschwinden, zum grössern Teil aber protoplasmareiche Zellen, mit excentrischem runden Kern von radiärer Granulaanordnung, und diese letztern entsprechen also den als Plasmazellen beschriebenen. Da ich keine

Schnitte mehr zur Verfügung hatte, um die spezifische Plasmazellenfärbung auszuführen, begnüge ich mich mit dieser Angabe. Dass wir es mit dem Bilde des Fibroma intracanaliculare zu tun haben, beweist uns die typische Zeichnung der schmalen Drüsenzellenzüge, die die vielgestaltigen Papillen überziehen und voneinander oft durch Blutansammlungen getrennt sind. In der Peripherie des grössten Knotens mit den beschriebenen intracanaliculären Wucherungen zeigt die schwache Vergrösserung eine reichlichere Anhäufung von Zellen mit gleichförmigen kleinen, stark gefärbten Kernen und zwar teils in reihenförmiger, konzentrischer Anordnung, teils mehr in unregelmässigen Haufen; ferner sind die hier ziemlich zahlreichen Blutgefässe von derartigen Zellen umgeben. Die stärkere Vergrösserung dieser Zellen lässt deutlich wahrnehmen, dass wir es nicht etwa mit atrophischen Drüsenschläuchen zu tun haben. Die regelmässigen, einreihig angeordneten Zellen wechseln mit spärlichen Fettzellen und mit Capillaren ab, und im Gegensatz zu atrophischen Drüsenzellen sind diese alle gleichmässig gebaut, haben meist wenig Protoplasma und dunkelgranulierte, scharfconturierte Kerne, letztere in den Zellreihen von kubischer Gestalt, in den unregelmässigen Haufen mehr rundlich. In Abschnitten, wo wir neben diesen Zellen noch Drüsen haben, tritt der Unterschied erst recht zu Tage, indem die Drüsenzellen durchgehends grösser sind, abgesehen von den bläschenförmigen hellern, fein granulierten Kernen und von der unverkennbaren Drüsenform der Alveolen und Gänge mit zwei bis mehr Zellschichten. Die genauere Feststellung, welcher Natur diese eigentümlichen Zellen sind und wie weit sie etwa mit Plasmazellen zusammenhängen könnten, war

mir nicht möglich aus Mangel an Schnitten für spezifische Färbungen. Es lag mir aber daran, diese Zellen von atrophischen Drüsenzellen scharf abzugrenzen, da in den Bezirken von der eben beschriebenen Eigentümlichkeit nach Beschreibungen ähnliche Bilder vorkommen, die auf Drüsenatrophie beruhen. Um mit der Charakterisierung des Stromas abzuschliessen, habe ich noch zu erwähnen, dass auch etwas grössere Blutgefässe und markhaltige Nervenfasern in den Präparaten des Tumors sichtbar sind. Sie zeigen keine Eigentümlichkeiten in ihrem Bau, sind scharf begrenzt, aber zum Teil direkt an Drüsenläppchen anstossend.

Was die Abrenzung des Parenchyms gegenüber der Umgebung betrifft, so bemerke ich, dass an vielen Stellen kleine und grössere Gruppen von Drüsenbläschen ohne wesentlichen bindegewebigen Anteil im benachbarten Fettgewebe des Tumors sich finden; andere sind in Stromabalken eingeschlossen, welche sich ins Bindegewebe vorschieben. In allen Schnitten begegnen wir einzelnen ziemlich regelmässig gebauten Drüsenalveolen: Auf deutlicher Membrana propria sitzt eine Schicht von kubischem Epithel, mit runden, intensiv gefärbten, fein strukturierten Kernen. Gleich daneben finden wir aber unregelmässige Drüsenbildungen, in denen eine Membrana propria solide Massen der eben beschriebenen Zellart einschliesst, die einen Complex von gewundenen Strängen verschiedener Dicke bilden, während Alveolen fehlen. An andern Stellen wechseln diese Stränge mit zerstreuten Alveolen ab. Die Membrana propria erscheint im Gegensatz zum gewöhnlichen Verhalten mancherorts in Form mehr oder weniger dicker, wie gequollen aussehender Ringe und Streifen, wodurch die Drüsenzellen von der Umgebung noch schärfer abgetrennt

werden. Diese Veränderung zeigt sich hie und da auch im umgebenden Stroma, dessen Fasern dicke homogene Schollen bilden und das Aussehen des hyalin degenerierten Bindegewebes darbieten. Die diesen Partien entsprechenden Drüsenzellen erscheinen bei stärkerer Vergrösserung teils von typisch adenomatösem Bau, teils sind die Zellen kleiner und dunkler gefärbt, hie und da zugleich von unregelmässiger Gestalt, wie es für atrophische Zellen charakteristisch ist. An einigen Stellen begegnen wir in grösserem Umfang reichlich verzweigten Drüsenschläuchen mit leicht cystischer Erweiterung, deren Epithel regelmässig zweizeilig ist, indem auf der Membrana propria eine Lage kubischer, und auf dieser eine solche von cylindrischen Epithelzellen aufsitzt, wie es normaler Weise bloss in den Ausführungsgängen vorkommt. Das Lumen ist zum Teil mit körnigen Massen, zum Teil mit einem fädigen Netzwerk erfüllt. Das zu diesem Bezirk gehörige Stroma ist durchgehends zellreich und locker gebaut, zudem von vielen Rundzellen durchsetzt. Daneben bestehen aber wirkliche Cystchen, deren Epithel von mehr oder weniger kubischer Gestalt ist; in manchen dieser Cystchen ist letzteres hochgradig abgeplattet. Sie schliessen eine gelbe, homogene Masse ein und da, wo sich diese Gebilde häufen, haben wir ein von der Struma colloides nicht zu unterscheidendes Bild. Eine neue Gruppe von drüsenartigen Bildungen kennzeichnet sich durch gangförmige Verzweigungen mit gleichmässig gebautem, typisch adenomatösem Epithel, aber in das leicht erweiterte Lumen ragen teils papilläre Erhebungen mit oder ohne bindegewebigen Anteil, während an anderen Stellen geschlossene Bogen von zwei Zellagen das sonst freie Lumen durchspannen;

Ueberbrückungen der gegenüberliegenden Epithelbeläge und Verbindungen der Bogen untereinander stellen eine neue Variation der epithelialen Proliferation dar, so dass zierliche Bilder miteinander abwechseln. Durch Anhäufung von Rundzellen ist die Grenze dieser Gebilde gegen das Stroma nicht scharf, aber sowohl die Gleichmässigkeit der Zellen als auch deren auffallend regelmässige Aneinanderlagerung ist hervorzuheben. Mit diesen wechseln cystische Bildungen von Rosettengestalt ab, indem mit ein- bis mehrschichtigem Epithel versehene bindegewebige Septen ins Lumen vorspringen. Als übereinstimmend für die bis jetzt beschriebenen Drüsengebilde hebe ich hervor, dass die Zellen unter sich gleichartig sind in Bezug auf Grösse, Form und Struktur, abgesehen von den als atrophische bezeichneten Zellen mit den kleinern, dunklern und unregelmässig geformten Kernen. Alle diese Epithelwucherungen gehören ins Gebiet der gewöhnlichen Zellproliferationen, die an sich schon ein sehr mannigfaltiges Bild des Fibroadenoms erzeugen.

Wir wenden uns nun zu den cystischen Gebilden mit dem durchaus fremdartigen Drüsenepithel, wie es Borst beschrieb. Meine Präparate zeigen den von ihm beschriebenen Bildern fast identische. Ich fand solche Cysten nur in kleiner Zahl und zwar vereinzelt in Gewebspartien mit ganz andern Drüsen- und Cystenbildungen. Es handelt sich in meinem Falle um diejenigen Atypien der Zellen, die Borst für das „Adenoma mammae mit krebsiger Entartung“ anführt, also um die ein- bis mehrschichtigen Beläge von Zellen, die sich durch bedeutende Grösse, hochcylindrische Gestalt, kolbige Auftreibungen auszeichnen, während andere Zellgruppen ein

unregelmässig aufgetürmtes, polymorphes Epithel bilden. Es fehlt auch nicht an arkadenartiger Aufschichtung des Epithels. Das reichliche Protoplasma ist fein gekörnt; vielfach bestehen keine Zellgrenzen und zeigen sich Kernanhäufungen in einer feingekörnten, gegen das Lumen durch verschieden grosse Kuppen abgegrenzten Masse. Die Kerne haben verschiedene Grösse, aber fast durchgehends annähernd kugelige oder eiförmige Gestalt. Chromatinreichtum und Struktur der Kerne zeigen die von Borst hervorgehobene Willkür und Regellosigkeit. Ich habe hinzuzufügen, dass das Lumen dieser Bildungen an einigen Stellen feinfädige Massen und verschieden grosse kugelige Gebilde einschliesst. Erstere hängen stellenweise mit den verschmolzenen Protoplasmaleibern der Epithelzellen zusammen. Ich habe zu betonen, dass diese Cysten durch die Membrana propria von der Umgebung scharf abgegrenzt sind. Zwischen den Epithelzellen sowohl als im Lumen finden sich spärliche Lymphocyten. Im Gegensatz zu den eben besprochenen atypischen Cysten stehen die benachbarten, die mit glatten, dünnen Wandungen versehen, nur an einigen Stellen derselben noch plattgedrückte, den gewöhnlichen Epithelien gleichende Zellen erkennen lassen. Ihr Inhalt besteht aus einer krümeligen Masse. In ihrer Peripherie finden sich die schon beschriebenen gewöhnlichen variablen Adenompartien. Im Anschluss an die ersten fremdartigen Epithelatypien komme ich auf die schon bei Lupenvergrösserung auffallende stecknadelkopfgrosse Stelle von siebartigem Aussehen. Es zeigt sich bei schwächerer Vergrösserung ein gegen die Umgebung sehr scharf abgegrenzter Knoten von adenomatösem Bau, indem die vielen, leicht cystisch erweiterten Alveolen meistens ohne bindegewebigen

Anteil aneinander grenzen. Auf der Membrana propria sitzen die Drüsenzellen, die in ihrer Atypie an die von Borst genannten erinnern, aber nur soweit es Grösse und körnigen Protoplasmabau betrifft. Letzterer ist übrigens hier stärker ausgesprochen. Was aber schon bei schwacher Vergrösserung in die Augen springt, ist die wechselnde Grösse der Zellen und besonders der Zellkerne, die auch in der Form und Struktur alle möglichen Varietäten darbieten; ich führe nur riesenzellenartige Gebilde mit Kernhaufen an, die an verschiedenen Stellen der Wand aufsitzen. Im allgemeinen sind diese Drüsenzellen abgerundet, buckelartig ins Lumen vorspringend, zum Teil in Ablösung begriffen, manche auch völlig abgelöst. Der Inhalt der Lumina besteht aus fädigen Massen, kugeligen Gebilden und desquamierten, ganz gut erhaltenen Epithelzellen, wozu sich Rundzellen in mässiger Anzahl gesellen. Wir haben also das typische Bild eines desquamativ-katarrhalischen Zustandes vor uns, wie es auch Borst in seinem Aufsatz über atypische Epithelwucherungen als in den gewöhnlichen Adenomen vorkommend erwähnt. In meinem Falle liegt dieser beschriebene Adenomknoten isoliert im gewöhnlichen Fibroadenomgewebe und ist auf einer Seite von Blutgefässen und Nerven umgeben. Wenn ich mir nun die Frage vorlege, ob die fremdartigen Epithelgebilde in meinem Falle einen Anhaltspunkt dafür abgeben, dass sie mit der Krebsgenese in Beziehung stehen, so muss ich sie verneinen, indem ich eben nur diese scharfbegrenzten Cysten fand, ohne diesem fraglichen Epithel sonst irgendwo zu begegnen. Einen Grund zur vorsichtigen Beurteilung dieser Frage sehe ich noch darin, dass in meinem Falle daneben wirkliche Centren beginnenden Carcinoms bestehen.

Ich gehe nun auf die für die Frage der Carcinomgenese wichtigen Stellen ein. Dabei interessieren uns vorerst die Ergebnisse der starken Vergrösserung der vielen diffusen Parenchymkörper. Erstens sind Stellen darunter, die sich als Complexe regelmässiger, solider Alveolen ohne Bindegewebe, aber mit zarter Membrana propria versehen, herausstellen; weil einzelne dieser Alveolen ins umgebende Stroma vorgeschoben sind, zeigen sie noch bei schwacher Vergrösserung einen diffusen Uebergang ins Bindegewebe. Sie entsprechen aber „reinen Adenomstellen“ und sind deshalb bei Beantwortung der jetzigen Frage auszuschalten. Eine Gruppe von wirklich diffus in die Umgebung übergehenden Parenchymkörpern beschäftigt uns im Weitern. An ihnen stellt die starke Vergrösserung folgendes fest: eine Unterscheidung in Alveolen und Drüsengänge ist nicht möglich, sondern in ganz regelloser Anordnung finden sich die als Epithelien leicht zu erkennenden Zellen, die alle Uebergänge von der kugeligen bis zu ganz unregelmässiger Form aufweisen; aber was ich betone, sie sind im ganzen von der Grösse der gewöhnlichen Epithelzellen, zu einem nicht geringen Teil auch kleiner als diese; zwischen ihnen finden sich die Bindegewebszellen und spärliche Lymphocyten. Die uns besonders interessierenden Uebergänge ins Stroma sind ganz allmähliche, von einer Membrana propria ist nichts zu sehen, sondern vereinzelte deutliche Epithelzellen verlieren sich im fibrillären Bindegewebe. Diese Partien bedürfen nun einer speziellen Erklärung. Es liegt in erster Linie keine Veranlassung vor, sie für die Carcinomgenese, also im Sinne eines beginnenden Carcinoms, zu verwerten; denn einmal haben die gewiss atypischen Epithelien, wie aus der Charakterisierung hervorgeht,

nicht krebsige Natur, sondern sehen vielmehr teils normalen, teils verkümmerten Zellen ähnlich, und zweitens verhält sich das Stroma vollständig passiv, indem weder Wucherungs- noch Schrumpfungsprozesse bestehen, welch letztere den Gedanken an Scirrhus wachrufen müssten. Ich komme auf Grund meiner letzten Befunde zur Annahme einer Entwicklungsstörung oder Gewebsmissbildung, die noch durch den Umstand unterstützt wird, dass wir nicht differenzierte Drüsenbezirke mit durchgehends zweizeiligem Drüsenepithel und ferner angiomatöse Stellen im Tumor vorfinden.

Wir gehen schliesslich zur Beschreibung der Stellen beginnenden Carcinoms über, wobei wir die früher erörterten Bedingungen für die sichere Diagnosenstellung voraussetzen. Das Stroma der zuerst zu besprechenden Stelle zeichnet sich durch einen lockeren, aber nicht sehr zellreichen Bau aus. Durch eine deutliche Membrana propria auf einer Seite davon getrennt, hebt sich ein schon bei schwacher Vergrösserung auffallender umfangreicher Complex von Zellen ab, die grösser und heller erscheinen als die normalen Drüsenzellen der Umgebung. Entsprechend zwei Ausbuchtungen dieses Gebildes auf der Seite der Membrana propria zeigen sich zwei kleine Drüsenlumina, die mit scholligen Massen erfüllt sind. Die Anordnung der Zellen ist im ganzen regellos, abgesehen von einer etwas regelmässigeren Anordnung direkt auf der Membrana propria und um die rundlichen Lumina. Nach der andern Seite hin verliert sich der alveoläre Bau der Zellmasse, indem der solide Haufen erst bei stärkerer Vergrösserung verschiedene kleine Lumina mit ganz unregelmässiger Zellbegrenzung erkennen lässt. Die Membrana propria

ist hier zum Teil in Gestalt bogenförmiger Züge noch zu sehen, an andern Stellen fehlt sie und sind die Epithelzellen gegen das Stroma abgegrenzt, indem spärliche Fibroblasten und Rundzellen sich dazwischen finden, während das nächstliegende Bindegewebe keine Besonderheiten aufweist. Die Epithelzellen zeichnen sich nun aus 1. durch ihre Grösse und Vielgestaltigkeit der Kerne, 2. durch ihre hellere Färbung und sehr variierende Kernstruktur. Mitosen konnte ich nur einige wenige entdecken. Einige zerstreute Rundzellen komplettieren das Bild. Es unterliegt keinem Zweifel, dass deutliche krebsige Struktur des Epithels vorliegt, und dieses krebsige Epithel hat auf der einen Seite die Grenze der Membrana propria überschritten. Letzteres ist allerdings an den folgenden Stellen noch besser erkennbar, wenngleich ich hier schon betone, dass der Beachtung der optischen Fehlerquellen bei Schräg- und Tangentialschnitten usw. die spezielle Aufmerksamkeit geschenkt wurde und dass nur feine tadellose Schnitte zum Studium solcher Partien verwendet wurden. Gleich neben dem zuletzt beschriebenen Gebilde findet sich ein etwas kleineres von derselben Beschaffenheit, zum kleinern Teil wieder durch eine Membrana propria begrenzt, zum grössern dagegen in ganz unscharfer, zackiger Begrenzung gegen das Stroma von beschriebener Art. Eine Fortsetzung von derartigen Zellen in die Umgebung in Form von Strängen oder Schläuchen ist nicht zu entdecken. Zur Vervollständigung dieses Bildes füge ich noch hinzu, dass ein dritter solcher Complex mit Andeutung von zwei Lumina sich anreiht. Dieser ist aber rings von der Membrana propria umgeben.

Bevor ich zur Beurteilung der krebsigen Stellen übergehe, schildere ich noch zwei weitere Partien aus

andern Tumorregionen. Die erste besteht in einem unregelmässig verzweigten Gang, zum Teil wieder mit deutlicher Membrana propria. Ungeordnete Massen von krebsiger Struktur erfüllen das Lumen in der Art, dass die soliden Teile mit runden und länglichen Lücken versehen, teils in deutlicher Trennung von der regelmässig gebauten Lage cylindrischer Zellen auf der Membrana propria sich abheben, teils aber direkte Uebergänge von den basalen Cylinderzellen bis zu den unregelmässigsten Formen darstellen; an solchen Stellen ist auch die basale Cylinderzellenschicht nicht so regelmässig wie an andern. An weiteren Stellen grenzen die soliden Partien des Ganges unscharf an solche mit regulär gebautem, cylindrischen Epithel an. Endlich liegen mancherorts die krebsigen Zellhaufen auf grösserer Strecke direkt dem Stroma auf, während an noch weitern Abteilungen streckenweise ein diffuser Uebergang in die Umgebung stattfindet wie im ersten als krebsig beschriebenen Bezirk. Ich habe noch als wichtigen Befund beizufügen, dass in diesen auffallend breiten Zügen von Zellen an einigen Stellen bis in geringe Tiefe Stromabälkchen zu verfolgen sind, deren Deutung als Ueberreste früherer Septen keinem Zweifel unterliegen kann. Im übrigen finden sich hier durch verschiedene Grösse und Formen auffallende Alveolen und Cysten benachbart. Dann müssen wir aber noch Drüsenbildungen ins Auge fassen, die mehr oder weniger entfernt sind von der strangförmigen Krebspartie. Sie sind mit Membrana propria versehen, die manche Ausbuchtungen darbietet. Während ihr basales cylindrisches Epithel ziemlich geordnete Reihen bildet, ist ihr Lumen mit den für Carcinom beschriebenen Zellmassen erfüllt, indem teils runde und längliche Lücken bestehen, teils brücken-

artige Bildungen. Um die ringförmigen Lumina im Centrum solcher Massen sehen wir jeweilen noch eine ringförmige Anordnung regelmässig gebauter Zellen. Ich hebe sowohl den diffusen Uebergang der Protoplasmamassen als auch denjenigen der Kernformen hervor.

Ein weiterer wieder anders gebauter Bezirk zeigt uns in lockerm, aber nicht gerade zellreichem Gewebe vielbuchtige Drüsenbildungen, die schon bei schwacher Vergrösserung teils schönes regelmässiges Cylinderepithel, teils grosse viel hellere bläschenförmige Kerne erkennen lassen. Im Lumen sind stellenweise grössere protoplasmarreiche Zellmassen und kugelige homogene Gebilde. Zwischen den Buchten sind viele solide, Alveolen gleichende Bildungen, aber mit den bekannten grossen bläschenförmigen Kernen erfüllt. Die starke Vergrösserung zeigt nun die Mannigfaltigkeit erst recht: an manchen Stellen ist das regelmässige hohe Cylinderepithel von der Membrana propria abgehoben durch einen Haufen krebsiger Art. An andern Wandpartieen sind diese Haufen von wenigen Zellen in den regelmässigen Zellverband wie Knospen eingeschaltet. Die Membrana propria ist nur stellenweise zu entdecken, während im übrigen die vielschichtigen unregelmässigen Zellen mit den benachbarten, Alveolen gleichenden Zellnestern verschmolzen sind; auch letztere verlieren sich zum Teil im Stroma. An einer Stelle, wo ein solcher Zusammenhang besteht, fehlt gerade an dieser ins Lumen eingebuchteten Stelle das Cylinderepithel, während beiderseits davon dasselbe ansetzt. Wenige zerstreute Rundzellen vervollständigen das Bild. Daneben ist ein Gang mit unregelmässigem mehrschichtigem Zellbelag; letzterer ist gegen das Lumen zackig abgesetzt, das die schon beschriebenen

freien Zellen nebst körnigen Massen enthält. In der Nachbarschaft finden sich alle Abstufungen bis zu fast typisch gebauten Cystchen mit einschichtigem regelmässigem Epithel, mit Einkerbungen gegen das Lumen, welch letzteres wieder Spuren von Sekret besitzt. Auch in einiger Entfernung vom beschriebenen Bezirk treffen wir solche Unregelmässigkeiten im sonstigen Fibroadenomgewebe. Der Unterschied im Bau und feinern Verhalten der beiden zuletzt genannten Carcinomstellen ist in die Augen springend: während wir in ersterer einen Krebsstrang mit intracanaliculärem Wachstum und beginnender Knotenbildung (worauf die Resten der Septen hindeuten) vor uns haben, ist das Bild der letzten Stelle durch die Sekretion und Desquamation von Epithelzellen compliziert.

Zum Schlusse verdienen noch eigenartige Stellen in der Nähe der grössern Cysten besondere Erwähnung. In auffallend lockerem Gewebe sind unscharf begrenzte Complexe von Epithelzellen in dichter Anordnung, mit einem centralen grössern Hohlraum, der von grosszelligen Conglomeraten erfüllt ist. In einem ganz feinen Schnitte erscheinen viele kleine rundliche Lumina, aber mit ganz undeutlicher Alveolenanordnung der Zellmassen; eine etwas stärkere Durchsetzung der Randpartien mit Rundzellen verwischt das Bild. Die Kerne der Epithelzellen, die zwar gross und bläschenförmig sind, sind nicht so ausgesprochen polymorph wie in den vorigen Carcinomstellen. Was diese letzte Partie noch charakterisiert, ist das Verhalten des Stromas, das in Zügen und vereinzelt mächtige rundliche und polygonale, protoplasmareiche Zellen mit relativ kleinen, runden, dunkelgefärbten Kernen, sowie mässig reichliche Rundzellen einschliesst. Wenn

hier auch der Polymorphismus der Epithelien nicht so deutlich ausgesprochen ist, handelt es sich wohl nach dem ganzen Aussehen doch um eine Stelle beginnenden Carcinoms. Da ich aber nicht Gelegenheit hatte, spezifische Färbungen anzuwenden, um speziell die für Plasmazellen verdächtigen Gebilde zu untersuchen, lasse ich hier die definitive Beantwortung der Frage offen.

Indem wir damit in der Beschreibung des Tumors zu Ende gekommen sind, habe ich nur noch beizufügen, dass die Untersuchung der dem Tumor benachbarten Brustwarze vollständig normale Verhältnisse ergab, indem auch keine mikroskopische Beziehung zum Tumor besteht. Auch die genaue Durchsuchung der Lymphdrüsen nach Tumorbestandteilen ergab ein völlig negatives Resultat. Letztere zeigen bloss vereinzelte Stellen leichter bindegewebiger Hyperplasie und Ablagerungen von spärlichem schwarzem Pigment.

Zur endgültigen Beurteilung meines Falles komme ich bloss noch einmal auf die Frage der Uebergangsbilder im Sinne des beginnenden Carcinoms zurück und spreche meine Ansicht aus, dass ich die betreffenden Bilder in meinen Präparaten für verschiedene Stadien des beginnenden Carcinoms halte. Um unzweideutig zu sein, betone ich, dass ich dabei bloss die in einem bestimmten Bezirk beginnenden Carcinoms nebeneinander vorkommenden beschriebenen Bildungen im Auge habe. Betreffend die Frage eines direkten Uebergangs von normal aussehendem Epithel in krebsiges komme ich zum Schlusse, den ich bereits früher ausgeführt habe, dass man es den Epithelzellen nicht ansehen kann, wenn sie beginnen krebsig zu werden, dass aber solche Uebergänge von normal aussehendem Epithel in krebsiges auch in meinen Präparaten sich

finden. Ich habe nur noch die Beweisgründe für die Diagnose eines beginnenden Carcinoms anzubringen. Es hat also das sicher krebsige Epithel eben seine Grenzen überschritten, ohne dass daneben irgendwo ein eigentlicher Carcinomknoten irgendwelcher Art vorhanden ist. Das Fehlen von Metastasen und von regressiven Veränderungen in den krebsigen Partien spricht weiter dafür. Dagegen sind die Erscheinungen einer mangelhaften Sekretion und Desquamation von Epithelzellen hervorzuheben. Diese letztern geben zusammen mit den reichlichen Epithelatypien verschiedenster Art meinem Falle das charakteristische Gepräge. Dass sich der ganze Prozess auf dem Boden einer vielfältigen Entwicklungsstörung im weitesten Sinne entwickelt hat, geht wohl aus dem ganzen Befund deutlich hervor. Für den Grad der Isolierung des Tumorgewebekeimes mag die Tatsache sprechen, dass in ihm Blutgefässe und Nervenfaserbündel, wie beschrieben, zu finden sind. Ein Moment, auf das ich noch hinweisen muss, sind die auffallend spärlichen Mitosen in den krebsigen Epithelzellen, indem ich trotz genauen Suchens nach denselben nur wenigen begegnete. Den Schlüssel zur Lösung dieser Frage geben uns die klinischen Daten, wonach der Tumor seit dem ersten Manifestwerden gar nicht merklich gewachsen ist. Wir sind also zur Annahme gezwungen, dass es sich um einen höchstens langsam gewachsenen Tumor handelt, wenn derselbe nicht gar einige Zeit stationär geblieben ist, und solche Fälle von Carcinom lassen oft Mitosen vermissen. Was in diesem Zusammenhange noch die heftigen Schmerzen, an denen Pat. vor der Operation litt, betrifft, so sind sie nicht im Sinne einer Carcinomentwicklung zu verwerten, da sie nach Billroth sogar den Fibroadenomen

eigentümlich sind, also gewiss nicht nur beim Carcinom vorkommen.

Wenn ich durch die Publikation des vorliegenden Falles einen kleinen Beitrag zur Kenntnis der Mammatumoren geliefert habe, so ist der Zweck meiner Arbeit erreicht.

Zum Schlusse erfülle ich die angenehme Pflicht, meinem verehrten Lehrer,

Herrn Prof. DR. PAUL ERNST,

für die Anregung zu dieser Arbeit und die freundliche Unterstützung während derselben meinen verbindlichsten Dank auszusprechen. Ferner bin ich Herrn Dr. med. Hauser in Stäfa, sowie Herrn Dr. med. Häberlin in Zürich zu besonderem Danke verpflichtet für die gütige Uebermittlung der klinischen Daten.

Literatur.

Arnold: Die Vorgänge bei der Regeneration epithelialer Gebilde. Virch. Arch. 46 (1869).

Bethge: Ueber die multiplen Fibroadenome der Mamma. In.-Diss. Halle a. S. 1895.

Billroth: Allgemeine chirurgische Pathologie und Therapie. 1863.

Billroth: Untersuchungen über den feinern Bau und die Entwicklung der Brustdrüsengeschwülste. Virch.-Arch. 18 (1860).

Borst: Die Lehre von den Geschwülsten. 1902.

Borst: Ueber atypische Epithelwucherung und Krebs: Verhandlungen der deutschen pathologischen Gesellschaft 1904.

Burkhardt: Das Verhalten der Altmann'schen Granula in Zellen maligner Tumoren und ihre Bedeutung für die Geschwulstlehre. Arch. für klin. Chirurgie 65 (1902).

Coen: Beiträge zur normalen und pathologischen Histologie der Brustdrüse: Ziegler und Nauwerk, Beiträge zur pathologischen Anatomie und Physiologie. 2. Bd. 1. Heft. 1887.

Dreyfuss: Zur pathologischen Anatomie der Brustdrüse. Virch.-Arch. 113. (1888).

Elsaesser: Zwei Fälle von Fibrom der Mamma mit Uebergang in Carcinom. Virch.-Arch. 82 (1880).

Fabian: Die Bindegewebshyperplasie im Fibrom und im Fibroadenom der Mamma. In.-Diss. Rostock. 1901.

Fischl: Ueber einen Fall von Adenofibrom der weiblichen Brustdrüse. In.-Diss. München. 1882.

Gassert: Adenom und Carcinom derselben Mamma. In.-Diss. Würzburg. 1898.

Graf: Differenzialdiagnostik des Brustdrüsenkrebses. In.-Diss. Würzburg. 1886.

Haeckel: Beiträge zur Kenntnis der Brustdrüsengeschwülste. Arch. f. klin. Chirurgie 47 (1894).

v. Hansemann: Die mikroskopische Diagnostik der bösartigen Geschwülste. 2. Aufl. 1902.

Hauser: Zur Histogenese des Krebses. Virch.-Arch. 138. (1894).

Henke: Mikroskopische Geschwulstdiagnostik. 1906.

Jacob: Beitrag zur pathologischen Anatomie und Histologie der Mammaadenome. In.-Diss. Würzburg. 1897.

Kaufmann: Lehrbuch der speziellen pathologischen Anatomie für Aerzte uud Studierende. 1904.

Klebs: Handbuch der pathologischen Anatomie Bd. I. (1876).

Kocher: „Primäres“ Achseldrüsencarcinom nach chronischer (carcinomatöser) Mastitis. Virch.-Arch. 73 (1878).

König: Mastitis chronica cystica. Cbl. f. Chirurgie. 1893.

Kuhn: Zur Differenzialdiagnose zwischen entzündlichen und geschwulstmässigen Neubildungen der Brustdrüse. In.-Diss. Würzburg. 1900.

Langhans: Zur pathologischen Histologie der weiblichen Brustdrüse. Virch.-Arch. 58 (1873).

Leser: Beiträge der pathologischen Anatomie der Geschwülste der Brustdrüse: Ziegler und Nauwerk, Beiträge zur pathologischen Anatomie und Physiologie 2. (1887).

Leser: Spezielle Chirurgie. 1902.

Lubarsch und Ostertag: Ergebnisse der Pathologie und Anatomie. 1906.

Markwalder: Ueber die Entstehung und das Wachstum des Mammacarcinoms. In.-Diss. Zürich. 1895.

Nötzel: Ein Beitrag zur Kenntnis der Fibroadenome der weiblichen Brustdrüse. In.-Diss. Berlin. 1892.

Orth: Lehrbuch der speziellen pathologischen Anatomie. 1893. II. Band. 1. Abteilung.

Poulsen: Die Geschwülste der Mamma. Arch. f. klin. Chirurgie 42 (1891).

Ribbert: Geschwulstlehre für Aerzte und Studierende. 1904.

Ribbert: Beiträge zur Entstehung der Geschwülste, 1906. Ergänzung zur Geschwulstlehre für Aerzte und Studierende. (1904).

Ribbert: Histogenese des Carcinoms. Virch.-Arch. 135. (1894).

Rindfleisch: Lehrbuch der pathologischen Gewebelehre. 1866.

Rogowitsch: Zur Frage über die Käse- und Buttercysten der Brustdrüse: Ziegler, Beiträge zur pathologischen Anatomie und zur allgemeinen Pathologie. 18. Band. 1895.

Roloff: Ueber chronische Mastitis und das sog. Cystadenom. Deutsche Zeitschr. f. Chirurgie 54. (1900).

Sasse: Ueber Cysten und cystische Tumoren der Mamma. Arch. f. klin. Chirurgie 54 (1897).

Schimmelbusch: Das Fibroadenom der Mamma. Arch. f. klin Chirurgie 44 (1892).

Selling: Carcinoma intracanaliculare proliferans mammae. In.-Diss. Würzburg 1898.

Steudener: Virch.-Arch. 42 (1868).

Thoma: Lehrbuch der allgemeinen pathologischen Anatomie mit Berücksichtigung der allgemeinen Pathologie 1894.

Tillmanns: Lehrbuch der allgemeinen Chirurgie 1904.

Virchow: Oukologie. 1863.

Waldeyer: Die Entwicklung der Carcinome. Virch.-Arch. 41 (1867) und Virch.-Arch. 55 (1872).

Wohlsecker: Ueber einen Fall von Adenofibroma peri-et intracanaliculare obliterans mammae. In.-Diss. Würzburg 1900.

Wolff: Beiträge zur Kenntnis der Tumoren der Mamma, insbesondere des Cystadenoms und der mehrfachen Geschwülste in einer Brustdrüse. In.-Diss. Rostock. 1899.

Ziegler: Lehrbuch der speziellen pathologischen Anatomie. 1902.





